

**A PROPOS
D'UNE OBSERVATION DE SYNDROME
DE MAC-MAHON ET THANNHAUSER
CHEZ L'ENFANT**

(Cholangiolite avec Péricholangiolite)

THÈSE

présentée

A LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 24 Juin 1964

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

PELLETIER Pierre

né le 2 Novembre 1932 à CHAROLLES (Saône-et-Loire)

Ancien Externe des Hôpitaux de Lyon

Interne des Hôpitaux de Saint-Etienne

A PROPOS
D'UNE
OBSERVATION DE SYNDROME
DE
MAC-MAHON ET THANNHAUSER
CHEZ L'ENFANT

(Cholangiolite avec Péricholangiolite)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

**A PROPOS
D'UNE OBSERVATION DE SYNDROME
DE MAC-MAHON ET THANNHAUSER
CHEZ L'ENFANT**

(Cholangiolite avec Péricholangiolite)

THÈSE

présentée

A LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 24 Juin 1964

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

PELLETIER Pierre

né le 2 Novembre 1932 à CHAROLLES (Saône-et-Loire)

Ancien Externe des Hôpitaux de Lyon

Interne des Hôpitaux de Saint-Etienne

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyens honoraires :

M. LEPINE J. : Membre de l'Institut.

M. HERMANN H. : Correspondant de l'Institut.

Doyen : J.-F. CIER.

Assesseurs : MM. M. LEVRAT

L. REVOL

Professeurs Honoraires

MM. COLLET, GUIART, PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND,
MAZEL, GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY, DUCLOS,
GUILLEMINET, HERMANN, ROCHET.

Professeurs

MM.

CIBERT
PONTHUS (Détaché à Beyrouth)
DECHAUME
CHAMBON
WERTHEIMER
PAUPERT-RAVAULT
FROMENT
CROIZAT
ENSELME
MALLET-GUY
REVOL
POLLOSSON
PIGEAUD
BOURRET
LEVRAT
SOHIER
NETIEN
BERTRAND
BADINAND
DREVON
ROCHE
COUDERT
MOUNIER-KUHN
PAUFIQUE
THIERS
BRUN
CREYSSSEL
DARGENT
GUICHARD
GIRARD Paul
LATARJET
PEYCELON
GIRARD Marcel
VACHON
GALY
PAPILLON
JEUNE
GONIN
MONNET
BANSILLON
GHATONNET
GUINET
TRILLAT
FREIDEL
MARION Joseph
DORCHE

Clinique urologique.
Physique biologique.
Clinique neuro- psychiatrique et d'hygiène mentale.
Chimie organique et toxicologie.
Clinique chirurgicale B.
Clinique médicale B.
Clinique et prophylaxie cardio-vasculaire.
Clinique médicale C.
Chimie biologique et médicale.
Clinique chirurgicale A.
Pharmacie galénique.
Clinique gynécologique.
Clinique obstétricale.
Médecine du Travail.
Clinique médicale A
Hygiène et action sanitaire et sociale.
Botanique et cryptogamie.
Clinique chirurgicale C.
Chimie analytique pharmaceutique.
Pharmacie chimique et pharmacologie.
Médecine légale et déontologie.
Parasitologie et pathologie exotique.
Clinique d'oto-rhino- laryngologie et d'audio-phonologie.
Clinique ophtalmologique.
Clinique de dermatologie, syphiligraphie et allergologie
Clinique de pneumo-phtisiologie.
Chaire de clinique chirurgicale orthopédique et traumatologie.
Clinique carcinologique.
Anatomie pathologique.
Pathologie générale et expérimentale.
Anatomie.
Pathologie chirurgicale.
Thérapeutique.
Pathologie médicale.
Physio-pathologie des voies respiratoires.
Radiologie.
Clinique des maladies infectieuses.
Hydrologie thérapeutique climatologie et écologie sociale.
Bactériologie.
Physiologie et pathologie obstétricales.
Physiologie B.
Clinique endocrinologique.
Clinique de chirurgie orthopédique.
Clinique stomatologique.
Clinique de chirurgie et d'orthopédie infantiles.
Matière médicale et législation pharmaceutique.

MM.

DUMONT Louis	Histologie et embryologie.
PERROT	Chimie.
CIER J.-F.	Physiologie A.
MICHAUD Pierre	Clinique de chirurgie cardiaque.
PERRIN Jean	Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire.
X.....	Clinique médicale infantile et hygiène du premier âge.
X.....	Biologie médicale et pharmacodynamie.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

BERGER	Physique nucléaire appliquée à la médecine.
BERTOYE	Bactériologie.
MANSUY	Neuro-Chirurgie.
COLLET	Chimie générale et pharmaceutique.
SARROUY	Clinique de pédiatrie.
LACROIX	Hygiène et clinique des maladies des pays chauds.
LIARAS	Clinique chirurgicale propédeutique.
LECUIRE	Neuro-chirurgie.
REVOL	Médecine générale.
GOINARD	Thérapeutique chirurgicale.
CIER André	Pharmacie Chimique et Pharmacologie.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

ROMAN	Parasitologie.
FEROLDI	Anatomie pathologique.
MORET	Physique biologique.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES TITULAIRES

CREYSSEL Roger	Chimie biologique.
THIVOLET	Hygiène.
GARIN	Parasitologie.
PINET	Electro-radiologie.
ODDOUX	Botanique et cryptogamie.
de SOLLIERS	Chimie analytique.
TOLOT	Médecine du travail.
DESPIERRES	Médecine générale.
GUYOTAT	Neuro-psychiatrie.
DESCOTES	Chirurgie générale.
JOUVET	Pathologie expérimentale.
PEYRIN	Physique biologique.
BUFFARD	Electro-radiologie.
TOMMASI	Anatomie pathologique.
LEJEUNE	Médecine générale et thérapeutique.
de MOURGUES F.	Stomatologie.
NAUSSAC	Maladies infectieuses.
REBOUILLAT	Chirurgie générale.
ROMAGNY	Pédiatrie.
DELAHAYE J.-P.	Médecine générale.
DELEUZE	Anesthesiologie.
GIRAUD	Electro-radiologie diagnostic et thérapeutique.
MICHEL	Anesthesiologie.
FRANÇOIS	Pédiatrie et puériculture.
MICHOULIER	Chirurgie générale.
COLOMB	Dermatologie.
LAMBERT	Médecine générale.
FRIES	Médecine générale.
GILLY	Pédiatrie.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES STAGIAIRES

DUROUX	Anatomie.
BRETTE	Thérapeutique
BOUCHET	Anatomie.
FAVRE-GILLY	Hématologie.
GIROD	Histologie et embryologie.
GRAS	Chimie biologique.
MALLEIN	Chimie analytique.

MM.

RIFFAT	Hygiène.
FAUCON	Biologie médicale et pharmacodynamie.
FLANDROIS	Physiologie.
VIALLIER-RAYNARD	Bactériologie.

AGREGES EN EXERCICE

BURTHIAULT	Obstétrique.	ALLEGRE	Neuro-chirurgie.
GIGNOUX	Oto-rhino-laryngologie	CHASSARD	Electro-radiologie.
GUILLEMIN	Chirurgie générale.	FAYASSE	Orthopédie.
JAUBERT de BEAUJEU	Chirurgie générale.	GAILLARD	Oto-rhino-laryngologie.
MARION Pierre	Chirurgie générale.	GARDE	Médecine générale.
PLAUCHU	Médecine générale.	HUGONNIER	Ophthalmologie.
PONT	Médecine générale.	KALB	Pneumo-phthisiologie.
SAUTOT	Chirurgie générale.	LARBRE	Médecine générale.
TRAEGER	Médecine générale.	MARET	Chirurgie générale.
VIGNON	Médecine générale.	MORNEX	Médecine générale.
BONAMOUR	Ophtalmologie.	NORMAND	Médecine générale.
COLIN	Médecine légale.	PERRIN André	Médecine générale.
de MOURGUES Georges	Chirurgie générale.	BETHENOD	Pédiatrie et Puériculture.
DEVIC	Médecine générale.	DUMAS	Stomatologie.
DUMONT Martial	Obstétrique.	GARMIER	Obstétrique.
DURAND	Urologie.	NOEL	Médecine générale.
FRANCILLON	Chirurgie générale.	ROBERT	Médecine générale.
SAUBIER	Chirurgie générale.	SCHNEPP	Orthopédie.
SCHOTT	Neuro-psychiatrie.		

EXAMINATEURS DE LA THESE :

PRESIDENT : M. JEUNE

ASSESSEURS : MM. MONNET, FRANÇOIS, et LARBRE

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

*qui m'a toujours aidé et encouragé.
Je lui offre ce travail en témoignage de ma
reconnaissance et de ma profonde affection.*

A MA FEMME

avec toute ma tendresse.

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUS LES MIENS

A TOUS CEUX QUI M'ONT TEMOIGNE DE L'AMITIE

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ JEUNE

Professeur de Clinique Médicale Infantile

Il nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury.

Nous gardons un excellent souvenir de notre semestre d'externe dans son service puisqu'il a été à l'origine de notre orientation.

Nous le remercions du chaleureux accueil qu'il nous réserve toujours et apprécions la richesse et la rigueur scientifique de son enseignement.

Qu'il trouve ici l'expression de notre respectueuse admiration et de notre profond respect.

AUX MEMBRES DE NOTRE JURY

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MONNET

Il a aimablement accepté de nous juger.

Nous l'en remercions et l'assurons de nos sentiments respectueux.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ FRANÇOIS

Nous admirons son dynamisme et l'érudition de son enseignement. Nous le remercions respectueusement d'avoir accepté de nous juger.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LARBRE

Il a bien voulu inspirer et diriger ce travail.

Nous avons pu apprécier la cordialité de son accueil et bénéficier de la clarté de son enseignement. Qu'il nous permette de lui exprimer nos plus vifs remerciements et notre profond attachement.

A MONSIEUR LE DOCTEUR JOSSERAND

Médecin des Hôpitaux de Saint-Etienne

*Il nous guide avec bienveillance dans notre
spécialité et auprès de lui, nous bénéficions
journallement de sa riche expérience clinique.*

*Qu'il trouve ici l'expression de notre vive recon-
naissance et de notre profond respect.*

A NOS MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

Externat de LYON

MONSIEUR LE PROFESSEUR BRUN

MONSIEUR LE PROFESSEUR BERTRAND

MONSIEUR LE PROFESSEUR PEYCELON

MONSIEUR LE PROFESSEUR MATHIEU

MONSIEUR LE PROFESSEUR VACHON

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ JEUNE

Internat de Saint-Etienne

MONSIEUR LE DOCTEUR JOSSERAND

MONSIEUR LE DOCTEUR BERARD

A MONSIEUR LE DOCTEUR DUBŒUF

A MES CONFÉRENCIERS D'EXTERNAT ET D'INTERNAT

A MES CAMARADES D'EXTERNAT ET D'INTERNAT

INTRODUCTION

La cholostase intrahépatique réalise un syndrome clinique biologique et anatomique particulier, qui a surtout été décrit et étudié chez l'adulte

Cette cholostase peut revêtir deux aspects :

1) Une forme aiguë ou subaiguë, réalisée, en particulier, dans les ictères médicamenteux (arsénicaux, méthyltestostérone, thioouracil, acide para-aminosalicylique et surtout chlorpromazine). L'évolution vers la chronicité est exceptionnelle. Aucun cas n'a été décrit chez l'enfant. Ces formes aiguës et subaiguës de cholostase, se rencontrent volontiers également dans les hépatites.

2) Une forme chronique où l'ictère dure des mois, des années et se complique de cirrhose. Les étiologies de ce syndrome de cholostase intrahépatique chronique sont variées et il peut s'agir soit de maladies acquises, soit de maladie congénitale.

a) Parmi les affections acquises sont individualisées :

— La maladie de Hanot qui est une hépatite mésenchymateuse diffuse avec lymphomatose nodulaire.

— La maladie de Hanot-Rossle, ou cholangite diffuse, qui est caractérisée par une atteinte diffuse des voies biliaires intra et extrahépatiques pouvant aller jusqu'à la disparition des canaux biliaires les plus fins.

— La maladie de Mac-Mahon et Thannhauser, ou cholangiolite avec péricholangiolite, d'apparition primitive, qui est caractérisée par une disparition des canaux biliaires interlobulaires au sein d'une réaction fibreuse et inflammatoire de l'espace porte.

— Les hépatites cholostatiques chroniques et cirrloses post-hépatitiques qui compliquent notamment les ictères prolongés d'origine virale.

b) La maladie congénitale est essentiellement représentée par l'agénésie des voies biliaires intrahépatiques. C'est une affection assez rare, propre à l'enfant.

A propos d'une observation de cholostase intrahépatique chronique, présentant les caractères particuliers de la maladie de Mac-Mahon et Thannhauser et étant donné la rareté de ce syndrome chez l'enfant, il nous a paru intéressant de rechercher dans la littérature les cas analogues au nôtre.

Nous avons ensuite défini les caractères cliniques biologiques et anatomiques de cette maladie et nous avons essayé d'en résoudre le problème diagnostique en la comparant avec les différents syndromes anatomo-cliniques connus de cholostase intrahépatique chronique.

Puis, nous avons ébauché la physiopathologie et nous avons discuté l'étiopathogénie de cette affection.

NOTRE OBSERVATION N° 1

RESUME :

Chez une enfant de 5 ans 1/2, ictère chronique du type retentionnel, sans xanthomatose, ayant évolué par plusieurs poussées depuis l'âge de 15 mois. Voies biliaires extrahépatiques normales après vérification chirurgicale. Image histologique caractérisée par l'effacement des canaux biliaires interlobulaires au sein d'une réaction fibreuse et inflammatoire des espaces portes.

C... Marie-Aline née le 2/IX/1958.

I. - ANTECEDENTS

1) *Antécédents héréditaires :*

Père et mère en bonne santé (mère ayant présenté deux fausses couches)

2) *Antécédents collatéraux :*

3^e enfant d'une fratrie de 3

une sœur de 7 ans en bonne santé

un frère de 15 ans, qui a présenté, à trois ans, en été 1952, une première poussée d'ictère, puis, à quatre ans, en août 1953 une deuxième poussée.

En octobre 1953, une intervention exploratrice ne montre pas d'obstacle sur la voie biliaire principale et un foie n'ayant pas un aspect rétentionnel.

Cet enfant a été revu le 17/IX/1962 avec un très bon état général, aucun trouble fonctionnel et des tests hépatiques négatifs.

3) *Antécédents personnels :*

Naissance à terme avec accouchement normal. PN : 2,500 kg. Aucune circonstance pathologique pendant la grossesse.

A noter, 2 à 3 jours après la naissance, un ictère physiologique ayant regressé rapidement. Alimentation au sein pendant 4 mois, au lait de vache pendant 8 mois. Développement psycho-moteur normal, avec marche à 15 mois.

II. - HISTOIRE DE LA MALADIE

1) *Elle débute en Décembre 1959, à l'âge de 15 mois, par l'ap-*

parition progressive d'un ictère réalisant un tableau d'ictère retentionnel avec ictère jaune foncé, selles décolorées, urines foncées, prurit.

-- *En mars 1960, hospitalisation au Centre Hospitalier de Mâcon (Service de Pédiatrie - Docteur DANJOU)*

Biologiquement, il s'agissait d'un ictère de type retentionnel :

- bilirubine élevée
- cholestérol normal (chiffres non-communiqués)
- phosphatases alcalines à 12u B
- tests de flocculation normaux

— Le 22 mars 1960, une première intervention exploratrice est pratiquée au cours de laquelle on ne constate aucune malformation.

— Le 23 avril 1960, une deuxième intervention est décidée devant la persistance de l'ictère.

Au cours de celle-ci, on constate un foie peu coloré, un cholédoque et une vésicule normale, pas d'obstacle sur la voie biliaire principale à la radiomanométrie. Une biopsie hépatique, faite au cours de l'intervention montrait :

« Présence dans certains espaces portes d'une sclérose jeune, très discrète, à tendance infiltrante. Dans cette sclérose, présence de lymphoplasmocytes et polynucléaires. Les canaux biliaires des espaces portes sont entourés par cette fine couronne fibreuse et inflammatoire mais leur nombre est normal et ils ne sont pas dilatés.

Pas de lésion des vaisseaux. Aucune altération des hépatocytes, ni des cellules de Kuppfer. Quelques petits trombi biliaires dans un point limité du parenchyme.

Conclusion : sclérose portale au début avec légère stase biliaire ». (Pr. J.M. Martin)

Aucune dérivation biliaire n'est pratiquée et l'ictère régresse spontanément après cette deuxième intervention.

2) L'enfant mène ensuite une vie normale. En mai 1961, coqueluche qui durera 2-3 mois.

3) *En mars 1962* (2 ans après le premier épisode) l'enfant présente un épisode fébrile à 40°, apparemment banal, qui rétrocede après trois jours de pénicilline. Début avril, apparition d'un subictère des conjonctives, puis, progressivement d'un ictère avec urines foncées, selles décolorées, prurit.

4) *Deuxième hospitalisation à Mâcon le 15 juin 1962*. A l'entrée (Dr DHERS).

— Tableau d'ictère chronique avec prurit marqué, selles décolorées, foie à un travers de doigt, pas de vésicule perceptible. Bon état général.

— Biologiquement (voir tableau)

- Tests hépatiques normaux
cholestérol à 1,44 gr.
bilirubinémie mixte surtout conjuguée à 450 mg %
urée à 0,25 Prothrombine à 100 %
- Dans les urines
Albuminurie à 0,60 gr
cytologie : RAS
sels et pigments biliaires
- Electrophorèse des protéines (20-8-62) :
augmentation des alpha 2 globulines
baisse importante des gamma globulines.

— Les radiographies biliaires ne montrent pas d'imprégnation biliaire, même retardée. Sur les radiographies gastriques, pas de lésion, seulement lenteur d'évacuation.

Pas de bile à un essai de tubage.

— Un traitement au Cortancyl est commencé le 9 juin 1962 à la dose de 15 mg ; celui-ci amène une amélioration notable : palissement de l'ictère, reprise de l'appétit.

L'arrêt du Cortancyl, le 14 août 1962 coïncide avec une nouvelle poussée ictérique, épisode diarrhéique, prurit marqué et baisse de l'appétit.

5) *L'enfant est alors hospitalisé dans le service du Professeur Bernheim (Pavillon S. - Hôpital Edouard-Herriot), à Lyon, le 14-9-1962.*

— A l'entrée : ictère foncé intense, selles décolorées, urines foncées, foie à trois travers de doigt, rate non perçue. Cœur normal avec pouls à 85 et T.A. : 8/4. Réflexes normaux. Hypotrophie.

- Le bilan fonctionnel hépatique montrait (voir tableau).
bilirubinémie mixte, surtout conjuguée à 305 mg %
cholestérol à 2,53 g
phosphatases alcalines 7,1 uB
tests inflammatoires négatifs
électrophorèse : forte élévation des alpha 2 et bêta globulines.
transaminases sériques : 34 unités SGOT
18 unités SGPT

amylasémie 30 uS.

bilan de coagulation normal, sauf un allongement du temps de prothrombine.

— Les autres examens montraient

- une anémie à 3.400.000 avec hémoglobine à 12 gr
une leucycotose normale à 7.500 avec une légère polynucléose neutrophile.
P.N. 61 %, P.E. 1 %, P.B. 0 %, L 35 %, MM 0, M 3%
- une résistance globulaire normale avec absence d'anticorps irréguliers.
- dans les urines : pigments et sels biliaires +++ pas d'albumine, ni sucre, ni acétone culot urinaire normal.

Un urogramme normal : 265 hématies.

130 Leucocytes

- un ionogramme plasmatique normal sauf une hypokaliémie
résistivité 69,10 Na 138 meq
hématocrite 37 % Cl 108
R. A. 45,50 vol. K 3,8
protéines .. 63 gr. osmolarité 308
urée 0,20 gr.
- sérologie syphilitique négative.

— Par ailleurs, furent pratiqués

- un tubage duodénal qui ramène 95 cc de bile (après sulfate de magnésie)
- parasitologie des selles : 0
- examen ophtalmologique : 0
- radiographies gastriques (Dr DEFRENNE)
« image du lobe gauche du foie qui se dessine sur la petite courbure. Sur le profil, il apparaît bien que le cadre duodénal soit élargi dans le sens antéro-postérieur. Pas de calcification visible ».

Devant ce tableau d'ictère retentionnel, une nouvelle intervention exploratrice est effectuée le 5 octobre 1962.

COMPTE RENDU OPERATOIRE

Laparotomie exploratrice
Neurectomie périartère hépatique
Curage ganglionnaire
Biopsies hépatiques — Prélèvement de bile

(Dr JAUBERT de BEAUJEU - Dr ALVAREZ
A.G. - Intubation - M^e BEJUIT)

« Reprise de l'incision transrectale. Libération assez facile des adhérences permettant d'exposer le pédicule et la région pancréatique. Pancréas normal. Vésicule paraissant atrophique, mais, en réalité, bridée par des adhérences. La ponction ramène un peu de bile foncée. Pédicule d'allure fibreuse, mais dans lequel on retrouve parfaitement tous les éléments. Choledoque normal et il est libéré jusque dans le hile. La cholangiographie montre un passage facile sous pression normale avec un dessin normal. Dans ces conditions, la vésicule est fermée. On pratique une neurectomie péri-artère hépatique. Biopsies hépatiques (lobe gauche et lobe droit).

A noter de nombreux ganglions pré et rétropédiculaires qui sont enlevés. Fermeture habituelle sur un petit drain et antibiotiques ».

EXAMEN HISTOPATHOLOGIQUE

Les deux fragments du foie (droit et gauche) présentent d'importantes lésions.

1) Le fait le plus marquant est la retention pigmentaire considérable réalisant des flaques à l'intérieur des travées et de plus fines granulations à l'intérieur des cellules. Les flaques biliaires sont surtout importantes et abondantes aux alentours des espaces portes.

2) Les espaces portes présentent d'importantes lésions sous forme d'une fibrose très dense avec cellules non inflammatoires. Au sein de ce tissu fibreux dense, il est difficile d'identifier les canaux biliaires qui sont véritablement effacés par la sclérose. Les vaisseaux eux-mêmes sont noyés dans le tissu fibreux alors que les lymphatiques sont parfois distendus.

3) Les cellules hépatiques elle-mêmes sont relativement peu lésées. Pas de nécrose, pas de stéatose. Il existe simplement une irrégularité de taille et de coloration. A noter que les lésions hépatiques spécialement fibreuses ont une répartition inégale : elles sont beaucoup plus importantes dans le lobe droit que dans le gauche.

4) Les ganglions prélevés, présentent des lésions d'hyperplasie réticulaire simple ».

Professeur Agrégé F. LARBRE

-- Dans les mois suivants, l'évolution se montre favorable sous l'influence du traitement au Cortancyl, repris le 31 octobre.

Le 12-12-62, était noté : « amélioration spectaculaire avec disparition progressive de l'ictère (persistance d'un très discret subictère des conjonctives). Foie inchangé à 3 travers. Prise de poids de 1,400 kg. Selles colorées ».

Au cours de cette évolution, les examens biologiques montraient une baisse de la bilirubinémie à 24 mg $^{\circ}/_{100}$ puis 7 mg $^{\circ}/_{100}$ des taux de lipides 4,50 gr et cholestérol 1,96 gr. normaux, des tests inflammatoires négatifs (voir tableau).

-- Le 21 janvier 1963, l'enfant quittait le service pour une maison d'enfants.

6) *Le 1-4-63 l'enfant est à nouveau hospitalisée dans le service du Professeur BERNHEIM*, une épidémie d'hépatite sévissant dans la maison d'enfants où elle se trouvait :

— A l'examen d'entrée : persistance du subictère, foie à 3 travers, prurit très marqué. TA à 10. Taille inchangée. Depuis 5 mois, traitement ininterrompu avec 8 mg de Cortancyl. Vingt jours après l'hospitalisation, on note une nette recrudescence de l'ictère.

— Pas de modification biologique (voir tableau).

- prothrombine 100 %
cholestérol 1,70g/1
lipides 3.10 g/1
tests hépatiques normaux
bilirubine mixte surtout directe à 61 mg $^{\circ}/_{100}$
transaminases 30 u SGOT
50 u SGPT le 2-IV-63
puis 39 u SGOT
23 u SGPT le 22-IV-63
- urée à 0,33 g
- électrophorèse : baisse importante des albumines
augmentation des alpha un, alpha deux et gamma globulines.
- chromatographie des acides aminés normale.

L'enfant quitte alors le service pour rejoindre sa famille le 28 mai 1963...

	4/6/62	4/7/62	13/8/62	7/9/62	17/9/62	27/10/62	22/11/62	13/12/62	16/1/63	3/4/63	23/4/63	14/5/63
TESTS DE RETENTION BILIAIRE	Phosphatases				7,1 uB	5,4						
	Bilirubine	450 mg °/∞	120	230	350	305	24	7	3,60mg %	€1	104	
	Cholestérol total	1,44	2,10	2,40	1,06	2,53	1,96				1,70	
	Lipides						4,5 g				3,10	
	Proconvertine											
TESTS D'INSUFFI- SANCE CELLULAIRE	Proaccelerine											
	Prothrombine			100 %		100 %	93 %			100 %		100 %
	Cholestérol E/T	0,56	0,72	0,75	0,45							
	Electrophorèse			α 2 γ		α 2 β	Toutes les glob.			Alb. α 2, γ		
	HANGER			0		0			0	0		
TESTS INFLAMMA- TOIRES.	MAC LAGAN			0		< 1			1	< 1		
	R. C.					0			0	0		
	Floculation								0	0		
	Gros		0	0	0	0						
	Urée				0,40 g	0,20						0,33

OBSERVATIONS DE LA LITTÉRATURE

OBSERVATION N° 2

(Marcel LELONG, Daniel ALAGILLE, LE TAN VINH et Anne WOLF).

1) *L'enfant Eric AT...*, âgé de 10 ans, originaire de Tunis, entre dans le service du Professeur Lelong le 5 mai 1958 pour ictère chronique et hémorragies d'origine buccale.

Il est le quatrième enfant d'une famille de cinq, les autres membres de la fratrie étant bien portants.

La grossesse a été normale, la mère n'a jamais eu d'ictère. A la naissance, l'enfant pesait 3.200 kg et n'a pas présenté d'ictère néonatal.

Dès le début de la vie, il s'est distingué de ses frères et sœurs par son teint foncé, sa croissance faible ; de temps à autre, il présentait des crises douloureuses abdominales avec vomissements et fièvre mais jamais les selles n'étaient décolorées, les urines foncées ni le teint ictérique.

2) *A l'âge de cinq ans*, l'enfant présente un ictère avec urines foncées, selles normales, qui dure trois semaines et guérit complètement. Un an plus tard, l'ictère réapparaît et dès lors devient intermittent par poussées de trois semaines, sans fièvre, sans douleurs abdominales, sans prurit, avec selles décolorées. Entre les poussées, l'ictère disparaît complètement, mais les selles ne se recolorent jamais totalement.

3) *A 8 ans*, il est hospitalisé à l'hôpital Charles-Nicolle à Tunis pour petite taille, ictère et hépatomégalie.

Une intervention exploratrice est pratiquée : elle montre l'existence d'un gros foie de consistance normale, de volumineuses adénopathies du pédicule hépatique, l'absence de malformation des voies biliaires.

Une biopsie hépatique est pratiquée : « le tissu conjonctif des espaces portes est nettement hyperplasique ; on note une tendance à la lobulation par des travées de tissu conjonctif essentiellement constitué par des cellules et des lymphocytes ; on y

trouve une substance collagène et peu de fibroblastes ; le parenchyme noble est lui-même perturbé : on note à la fois une dissociation des travées par une certaine congestion et surtout de nombreux canalicules presque oblitérés par le pigment biliaire. En résumé, il s'agit d'une cirrhose biliaire ».

(Docteur Zerah. Tunis).

— Après l'intervention, l'enfant reçoit de la deltacortisone pendant quelques semaines, sans modification de son état. Pendant les années qui suivent, l'ictère devient à peu près permanent avec urines foncées et selles décolorées. Nous sommes alors, amenés à le voir, âgé de 10 ans, mesurant 118 cm, pesant 19 kg. L'ictère est intense, les conjonctives franchement jaunes, le teint est foncé, fait d'ictère et de pigmentation, les urines sont acajou. les selles partiellement décolorées, il n'y a pas de prurit, le foie est dur, régulier, mesurant 9 cm sur la ligne mamelonnaire. La rate est dure, largement palpable. Il n'y a pas d'ascite, pas de circulation collatérale. L'examen des téguments, en particulier des paupières, de la paume des mains, des coudes, des chevilles montre l'absence de tout xanthome. Il n'y a pas d'adénopathies périphériques, pas d'hippocratisme digital. Il existe un syndrome hémorragique marqué par un saignement de la muqueuse buccale, de nombreuses ecchymoses des cuisses et des joues. Le reste de l'examen est normal.

— Les examens complémentaires permettent d'objectiver :

- des troubles de l'hémostase : temps de saignement 15' numération des plaquettes 40.000
proconvertine 62"/17", prothrombine 26"/13"

Après 60 mg de vitamine K1 intramusculaire, les épreuves se normalisent complètement ce qui permet d'incriminer à l'origine du syndrome hémorragique un trouble d'absorption de la vitamine K1 plutôt qu'un trouble de la cellule hépatique.

- Il existe une rétention biliaire typique :

bilirubine totale 280 mg $\text{°}/_{\text{°°}}$

lipides totaux 19 gr $\text{°}/_{\text{°°}}$, cholestérol total 3,45 $\text{°}/_{\text{°°}}$

phosphatases alcalines 6,7 u Bodansky

- Les tests inflammatoires sont normaux : Thymol 1,5
Kunkel 3
Wunderly +

- Electrophorèse sensiblement normale, rapport albumine
47,50
/ globuline : $\frac{47,50}{32,05} = 1,4$
32,05

La cellule hépatique est intacte : rapport d'estérification du cholestérol : 0,58 g, complexe prothrombique normal après vitamine K.

— *Une intervention exploratrice* est pratiquée le 27 mai 1958.
(Docteur Borde)

« Les vaisseaux du mésentère, en particulier les veines sont de calibre normal faisant penser qu'il n'existe pas d'hypertension portale. Le foie est très volumineux dans son ensemble, l'hypertrophie portant à la fois sur le lobe droit et sur le lobe gauche. On trouve, à la face inférieure du foie, une vésicule aux parois épaisses et complètement vide. On libère discrètement d'abord la région du pédicule hépatique qui est enfouie sous de nombreuses adhérences vésiculaires. On essaie alors de pratiquer une cholangiographie peropératoire. La vésicule ponctionnée est complètement vide. Après injection de diodone, la vésicule se distend et le liquide de contraste est poussé sans exercer de pression excessive. Il y a passage rapide dans la voie biliaire principale, puis dans le duodénum : le calibre du choledoque est normal.

On dissèque ensuite la région supérieure du pédicule hépatique afin de voir s'il n'existe pas de dilatation des canaux hépatiques en amont du confluent cystico-choledocien : on ne trouve aucune dilatation des canaux biliaires extrahépatiques. Il s'agit donc d'un ictère par cholestase intrahépatique.

Les suites opératoires sont troublées par l'apparition d'une ascite. L'enfant est mis à la delta-cortisone et aux extraits thyroïdiens puis part dans un établissement de convalescence et sera revu de façon régulière.

— *Examen histologique du foie* (Docteur LE TAN VINH)

« Les deux fragments de parenchyme hépatique prélevés par biopsie chirurgicale, l'un sur le lobe droit, l'autre sur le lobe gauche, ainsi que les différents fragments retirés par ponction-biopsie et soumis à l'examen, montrent des altérations analogues : celles-ci consistent en l'absence de canaux biliaires interlobulaires. Les fragments de biopsie chirurgicale comportent chacun deux ou trois volumineux espaces portes où l'on voit distinctement des rameaux artériels et veineux. Ces derniers sont volontiers en grand nombre et à lumière large, alors qu'il n'existe aucun canal biliaire interlobulaire ; le conjonctif de l'espace porte est hyperplasique et infiltré parfois d'éléments inflammatoires ; ces derniers sont assez nombreux autour des canaux biliaires et périlobulaires qui sont dilatés et obstrués par de la bile. Les cellules hépatiques sont de taille régulière, pourvues d'un cytoplasme clair, normalement riches en glycogène, pourvues d'un noyau bien structuré. La rétention biliaire intracellulaire et intralobulaire est très nette. Les cellules de Kuppfer sont aussi fréquemment chargées de pigments biliaires : la rétention biliaire intralobulaire

n'est pas uniforme mais elle n'a pas une topographie centrolobulaire très nette. »

En résumé : absence de canaux biliaires interlobulaires, épaississement inflammatoire de l'espace porte, présence de canaux biliaires périlobulaires obstrués de bile, cellules hépatiques normales.

4) *Le 13 novembre 1958*, l'enfant revient dans le service pour un bilan. L'état général est bon, l'abdomen toujours volumineux, mais il n'y a plus d'ascite et la circulation collatérale est discrète ; le volume du foie et de la rate est inchangé ; l'ictère est moins marqué qu'au premier séjour ; il n'y a toujours pas de xanthomes cutanés, pas de prurit, aucun signe hémorragique au niveau des téguments et des muqueuses. La taille de l'enfant est de 115 cm alors qu'elle était de 118 cm six mois auparavant. Cette diminution de la taille est attribuée à l'existence d'une cyphose dorsale. Les corps vertébraux sont décalcifiés, écrasés, cunéiformes, en particulier D5 et D6. La radiographie des os longs montre une décalcification diffuse, un aspect grêle des diaphyses, une médullaire chargée ; la corticale est dense et amincie et il y a un retard de l'âge osseux (8 ans).

Une splénoportographie est pratiquée le 19 novembre 1958 (Dr Ecoiffier). Ponction directe sous-costale, pression splénique 25 cm3 d'eau, injection de 8 cc de Vasurix 38. Les temps circulatoires sont normaux ; aucune des branches afférentes n'est visible ; pas de varices œsophagiennes ; les ramifications I.H. sont nombreuses, régulières. Au point de vue portal, il n'y a pas d'images anormales. Après l'injection, la pression intrasplénique n'était plus que 18 - 19.

Le transit baryté de l'œsophage montre l'absence de varices œsophagiennes.

Devant l'importance de la décalcification et l'existence d'un tassement vertébral, le traitement par la delta-cortisone est arrêté. On donne calcium, vitamine D, sels biliaires.

Trois mois plus tard, l'enfant est à nouveau revu. L'état hépatique ne s'est pas aggravé ; un début de recalcification apparaît sur les clichés.

5) Depuis l'enfant serait décédé à l'âge de 13 ans, mais nous ne pouvons pas apporter de précision sur l'état clinique terminal de l'enfant ni sur les circonstances de ce décès.

TESTS	8/5/58	13/8/58	9/6/58	4/7/58	21/8/58	15/11/58	30/12/58
DE RETENTION BILIAIRE	Bilirubine	280			100	90	93
	Cholestérol total	3,45			4	3	2,70
	Lipides	19		13	18,50	13,50	11
TESTS D'INSUFFISANCE CELLULAIRE	Prothrombine	26"/13"	12/13	12/14	17/15	29/24	13,5/14
	Proconvertine	62/17	17/18	20/22	22,5/21,5	28,5/26	28,5/28
	Proaccelerine	24/18	18/19	21/22	26/24	27/25	27/26,5
	Cholestérol F I	0,58		0,67	0,50	0,58	0,52
TESTS INFLAMMATOIRES	Protides totaux	79,50			75	77,5	77
	Kunkel	3		2,5	2,5	2	2,5
	Wunderly	+		0	+	+	+
	Thymol en U Mac Lagan - NL 4	1,5		2	2	0,5	1

Electrophorese 4 examens : augmentation des alpha 2, bêta et gamma globulines.

OBSERVATION N° 3

(JOSEPH R., NEZELOFF Ch., RIBIERE M., et JOB J.C.

Thèse de Wolf A.)

L'enfant R. Paule, âgée de 18 mois, entre à l'hôpital des enfants malades le 19 août 1957 pour ictère chronique.

1) *La maladie a débuté insidieusement* au mois de juin 1957. Jusqu'à cette date, l'enfant qui vivait depuis sa naissance en Algérie, avait eu un développement entièrement normal.

En juin, alors qu'elle était âgée de 15 mois, la famille note l'apparition d'un ictère, sans fièvre, ni douleurs, avec des urines foncées, et des selles très décolorées. Pendant deux mois, cet ictère s'est accentué, s'accompagnant de prurit, mais toujours sans autres signes, l'état général restant satisfaisant.

2) *A l'entrée dans le service*, l'enfant a 18 mois. Elle pèse 8.800 kgs, mesure 77 cm. L'ictère est intense, généralisé, jaune vert, avec des lésions de grattage diffuses. L'abdomen est souple. Le foie est nettement augmenté de volume débordant le rebord costal de 5 cm. Il est dur, avec un bord inférieur tranchant. Le pôle inférieur de la rate est perçu lors des inspirations profondes, mais cet organe ne semble pas très gros ; Le reste de l'examen est entièrement négatif. Les urines contiennent des pigments et sels biliaires.

● La numération globulaire montre :

4.540.000 G.R. avec une hémoglobine à 95 %

11.200 G.B. dont :

52 % de polynucléaires neutrophiles

1 % de polynucléaires éosinophiles

43 % de lymphocytes

et 4 % de monocytes.

● Bilirubine : 240 mg par litre de sérum

cholestérol total 1,73 g/l. Lipides totaux 9,5 g/l

phosphatases alcalines 7,2 unités Bodansky

● L'albumine du sang est à 38 g par litre, les globulines à 21,5 g par litre avec un rapport A/G à 1,8. L'électrophorèse est normale.

● La coagulation sanguine est normale. Prothrombine, proconvertine et proaccélérine sont normales, de même que la tolérance à l'héparine.

● Les épreuves de floculation (Thymol, céphaline - cholestérol) sont normales.

● Pas de stéatorrhée. Digestion trypsique normale. Dans la sueur : 22 meq de chlore par litre.

— On envisage alors le diagnostic d'hépatite aiguë avec rétention secondaire, d'autant plus que dans la petite ville d'Algérie où vivait l'enfant, on avait signalé récemment plusieurs cas d'hépatite ictérique. Dans l'hypothèse d'une rétention post-hépatitique, on institue un traitement associant les tubages duodénaux (un tous les deux jours) la deltacortisone (25 mg par jour) la tétracycline (0,50 g par jour) du dycholium et de la solution de Bourget.

— Le 5 septembre (après 5 tubages) l'ictère a nettement diminué. A chaque tubage, on retire 15 à 20 cc de bile assez claire et stérile. Le prurit a disparu. Mais le foie reste volumineux et dur. La bilirubine est d'ailleurs tombée à 52 mg par litre.

Un nouveau bilan hépatique (10 septembre) est aussi normal que le précédent.

Une première ponction-biopsie hépatique (11 septembre) montre une architecture du foie conservée. Les espaces portes sont un peu épaissis et infiltrés par quelques éléments inflammatoires. Les canaux biliaires y sont mal dessinés. Ceux que l'on voit ne sont ni dilatés, ni obstrués par de la bile. Les cellules hépatiques sont de taille régulière, assez riches en glycogène, parfois binucléées. Elles ne présentent ni phénomène de nécrobiose, ni altérations dégénératives importantes. Elles contiennent quelques granulations de pigments biliaires. De rares thrombi biliaires s'observent à l'intérieur du lobule : les cellules de Kupffer sont hypertrophiques.

En résumé : Il s'agit d'une rétention biliaire intralobulaire, avec épaississement modéré des espaces portes.

— Après cette amélioration transitoire, l'ictère s'accroît de nouveau et le prurit réapparaît. La bilirubine remonte à nouveau à 98 mg par litre, le 3 octobre, alors que les épreuves hépatiques restent normales. Après une diminution progressive des doses de deltacortisone, on décide de faire une exploration chirurgicale des voies biliaires.

Celle-ci est réalisée le 22 octobre par le Dr. Pellerin. On trouve une vésicule petite dans laquelle on injecte à faible pression un liquide opaque. Celui-ci dessine rapidement le cystique, le chodeloque, l'hépatique et ses branches de division. On com-

plète l'intervention par une biopsie hépatique et la mise en place d'un drain à demeure dans la vésicule. L'enfant supporte très bien cette intervention. Le drain vésiculaire laisse s'écouler de 100 à 200 cc par jour d'une bile jaune d'or, fluide. L'ictère s'atténue de nouveau et le 5 novembre, la bilirubinémie est à 22 mg/l. On reprend le traitement par la deltacortison (15 mg par jour) et la Tétracycline.

— A la suite de la biopsie chirurgicale, l'examen histologique montre un parenchyme hépatique de structure normale et une cytologie hépatique strictement normale. En particulier, il n'existe ni altération dégénérative, ni poussée régénérative, ni sclérose ou cirrhose, ni même réticulose fibrillaire. Les anomalies morphologiques constatées sont les suivantes :

- une importante hyperplasie des cellules de Kupffer,

- une rétention biliaire, visible sous forme de microthrombi intracapillaires et de dépôts granuleux occupant aussi bien les cellules hépatiques que les cellules de Kupffer.

- une remarquable infiltration cellulaire des espaces portes, de nature essentiellement lymphocytaire et histiocytaire et qui semble n'intéresser que les petits espaces portes.

- l'effacement et la disparition des petits canalicules biliaires (cholangioles) au sein de cette réaction cellulaire. Cette disparition contraste avec l'aspect normal des gros canalicules et des espaces de Kiernan observés sur le prélèvement.

Ces éléments histologiques, dont la morphologie ne permet pas de préciser la nature, sont en faveur d'une cholangiolite avec péri-cholangiolite telle que l'ont décrite Mac Mahon et Thannhauser.

— Le 23 novembre 1957, un mois après l'intervention, l'enfant n'est pratiquement plus jaune, la bilirubine est à 13 mg/l. Le foie a nettement diminué de volume. Les épreuves hépatiques sont toujours normales. Après avoir bouché le drain vésiculaire pendant 15 jours, sans rechute de l'ictère, on pratique par ce drain, une nouvelle injection de substance opaque, qui distend progressivement la vésicule ; mais il faut augmenter notablement la pression pour obtenir un passage dans le choledoque. La voie biliaire paraît normale. Le sphincter d'Oddi est franchi facilement ; on injecte également les voies biliaires intrahépatiques. La sonde vésiculaire est alors enlevée. Le traitement de deltacortisone est arrêté le 16 décembre. L'enfant semble alors guérie, quitte l'hôpital le 22 décembre sans traitement et retourne en Algérie.

Mais, au début du mois de janvier 1958, une lettre nous apprend que l'ictère vient de réapparaître avec prurit, urines foncées et selles décolorées. On décide alors de reprendre la deltacortisone à la dose de 15 mg par jour. Le traitement entraîne de nouveau une amélioration, mais une nouvelle rechute survient dès qu'on l'arrête.

Aussi le traitement est-il poursuivi, chaque interruption déterminant la réapparition de l'ictère.

— Un fait particulier à noter, est le décès de la sœur aînée de cette enfant à l'âge de 3 ans, d'un ictère à rechute, apparu à l'âge de 10 mois.

Après trois mois d'évolution de la deuxième rechute, une exploration est faite et montre une vésicule contenant de la bile, un cystique non perméable, une voie biliaire principale filiforme, blanchâtre, ayant l'apparence d'un cordon fibreux et un canal hépatique perméable dans sa partie toute supérieure.

Le décès devait survenir 6 jours après l'intervention mais aucun examen anatomopathologique ne fut pratiqué.

OBSERVATION N° 4 (Tygstrup N.)

Histoire clinique :

1) *Il s'agit d'une enfant* de 9 ans (1962) septième enfant de parents en bonne santé, sans antécédent d'ictère ou d'une autre maladie hépatique dans la parenté.

A la naissance, elle apparut normale, mais environ deux semaines plus tard, on nota qu'elle était jaune. L'ictère a toujours persisté depuis, bien que son intensité ait été légèrement variable.

Une laparotomie, faite lorsque l'enfant avait un an, montrait que le foie et les voies biliaires étaient macroscopiquement normaux, y compris à la cholangiographie.

Lors d'une nouvelle laparotomie à l'âge de 3 ans 1/2, le foie était foncé et augmenté de volume ; la cholangiographie était encore normale et la vésicule biliaire contenait une bile d'aspect normal.

2) *Lorsque nous voyons* cette enfant, à l'âge de 8 ans 1/2, sa principale maladie était un prurit persistant important. Elle présentait un poids inférieur de 30 % par rapport à la normale et une taille inférieure de 20 %. Mentalement, elle semblait normalement développée.

La peau et les sclérotiques étaient entièrement jaunes avec des lésions de grattage tout autour. Sa chevelure avait une coloration grise particulière ; l'émail des dents n'était pas pigmenté.

Il n'y avait pas de xanthome cutané ou tendineux, ni pigmentation cutanée mélanique anormale.

L'abdomen était modérément distendu, le foie était palpable à trois centimètres au-dessous du rebord costal droit avec un bord ferme arrondi et une surface lisse. Il n'y avait pas d'ascite, ni splénomégalie, ni veines abdominales dilatées, ni noeuvus stellaires, ni érythème palmaire, ni altération des ongles, ni oedème des chevilles.

La bilirubine sérique était entre 9 et 18 mg % avec 75 % de bilirubine directe. Phosphatases alcalines élevées de façon importante. Transaminases et tests de floculation normaux. Tests de tolérance au galactose per os et intraveineux normaux. La courbe d'élimination de la bromosulfone-phtaleïne montrait une élévation secondaire et 30 % de rétention à 45 minutes.

Albumine et gamma globulines normales avec une augmentation modérée des alpha deux et bêta globulines.

Cholestérol à la limite supérieure de la normale avec une fraction normale de cholestérol estérifié.

Lipides totaux normaux.

Radiographies osseuses et oesophagiennes normales.

La pression des veines hépatiques était à la limite supérieure de la normale.

3) *Biopsies hépatiques* : Trois biopsies hépatiques ont été faites : deux pendant les interventions mentionnées et une ponction biopsie lors du présent examen.

— *Sur la première* (à l'âge de un an) la structure lobulaire est normale ; les cellules parenchymateuses sont normales, excepté l'accumulation de granules pigmentaires légèrement jaune-brunâtres, accumulation plus prononcée dans les régions centro-lobulaires. Les espaces portes sont plutôt proéminents avec une veine porte distincte, une artère hépatique et dans la plupart des cas, des voies biliaires normales.

Dans plusieurs espaces portes, il y a une accumulation périphérique de cellules, qu'on ne peut distinguer de l'épithélium biliaire.

Les canaux biliaires interlobulaires sont vides ; dans les capillicules biliaires, quelques bouchons biliaires sont constatés mais le diamètre des capillicules n'est pas plus grand que la normale. La quantité de tissu fibreux n'est pas augmentée.

— *La deuxième biopsie* (à l'âge de 3 ans 1/2) montre essentiellement le même aspect ; les granules pigmentaires sont un peu plus proéminents et les bords lobulaires sont accentués par de fines fibres de tissu fibreux.

— *La troisième biopsie* (à l'âge de 8 ans 1/2) est plus petite.

Histologiquement, elle diffère des autres biopsies par la rareté des canaux biliaires interlobulaires. Les cellules de l'épithélium biliaire ont disparu, remplacées par des fibroblastes et la quantité de tissu fibreux est légèrement plus importante qu'antérieurement. Il n'y a pas encore de cirrhose, histologiquement.

ETUDE ANATOMO-CLINIQUE

Il nous a semblé qu'il existait une grande analogie entre notre observation et les observations précédentes.

C'est pourquoi, nous avons essayé de déterminer quels étaient les caractères étiologiques, cliniques, biologiques et anatomiques de la maladie que nous rapportons.

1. — CIRCONSTANCES ETIOLOGIQUES

a) *Fréquence* :

Il semble s'agir d'une affection peu fréquente chez l'enfant puisque nous n'avons retrouvé que trois cas dans la littérature.

b) *Sexe* :

Il y a une nette prédominance pour le sexe féminin, puisque dans trois cas sur quatre (Obs. 1, 3 et 4) il s'agit d'une fille.

c) *Age* :

— Le début de l'affection est assez tardif chez le nourrisson deux fois à l'âge de 15 mois (Obs. 1 et 3). Parfois le début est plus précoce, à l'âge de deux semaines (Obs. 4) mais toujours après un intervalle libre. Parfois le début est plus tardif chez l'enfant, une fois à l'âge de 5 ans (Obs. 2).

— Sauf dans un cas (Obs. 4) on peut donc dire que le début est plus tardif que le début en général précoce des ictères malformatifs néonataux. De même, ce début est relativement précoce, sauf dans l'observation 2, pour une hépatite épidémique qui reste surtout fréquente chez le grand enfant.

d) *Antécédents* :

— Dans aucun cas, nous n'avons retrouvé d'antécédent héréditaire, ni d'antécédent personnel notable.

① Dans notre observation, l'enfant a présenté un ictère néonatal de type physiologique.

② Dans l'observation 2, l'enfant avait frappé dès la naissance par un teint foncé, une croissance faible et de temps à autre, des crises douloureuses abdominales avec vomissements et fièvre.

③ Aucun antécédent personnel dans les observations 3 et 4.

— Par contre, dans deux cas, il faut retenir des antécédents collatéraux sur lesquels nous aurons l'occasion de revenir.

● Dans notre observation, un frère a présenté à l'âge de 3 et 4 ans, un ictère retentionnel qui a régressé spontanément après une intervention exploratrice.

● Dans l'observation 3, une sœur a présenté un ictère à rechutes apparu à l'âge de 10 mois, puis est décédée à 3 ans dans les suites d'une intervention chirurgicale.

II. — CARACTERES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES :

a) Mode d'installation de l'ictère :

Il se fait toujours progressivement sans température, sans douleurs sans troubles digestifs.

b) Ictère :

1) Le tableau réalisé au bout d'un temps variable est celui d'un ictère retentionnel avec :

— Ictère en général intense, jaune foncé et même verdâtre, avec selles décolorées, urines foncées, prurit marqué avec lésions de grattage. Dans l'Obs. 2 cependant, il n'y avait pas de prurit.

— Cet ictère peut se montrer variable, puisque, dans deux cas, on assiste à des poussées avec périodes de rémission plus ou moins longues et espacées.

● Dans notre observation, première poussée à 15 mois avec régression complète en 6 mois ; la deuxième poussée survient deux ans plus tard mais il n'y eut plus de rémission spontanée à partir de ce moment.

● Dans l'observation 2, première poussée à 5 ans, avec guérison complète en 3 semaines ; un an après, l'ictère réapparaît et évolue par poussées de trois semaines avec régression complète entre celles-ci pour s'installer définitivement à l'âge de 8 ans.

— Dans deux cas par contre, l'ictère s'installe progressivement mais ne présente jamais de rémission franche et spontanée.

● Dans l'observation 3, l'ictère s'installe progressivement à 15 mois et présente des poussées sans jamais rétrocéder.

● Dans l'observation 4, l'ictère débute à deux semaines mais ne présente jamais de rémission complète malgré de légères variations d'intensité.

2) A l'examen :

L'hépatomégalie est constante, en général importante, variable suivant le stade d'évolution, de consistance ferme et de surface lisse, régulière.

— La rate est en général absente sauf dans l'obs. 2 où elle est notée, comme étant dure et nettement palpable.

— Dans aucun cas, il n'a été noté de xanthomatose cutanée ou tendineuse. L'examen était, par ailleurs, négatif dans tous les cas et ne montrait ni adénopathies périphériques, ni ascite, ni circulation collatérale.

c) *Examens paracliniques :*

1) L'exploration radiographique des voies biliaires par cholangiographie, montre, dans tous les cas, des voies biliaires extrahepatiques de calibre normal, s'imprégnant sous une pression normale. Dans l'Obs. 3, en particulier, il n'existe pas d'hypertonie du sphincter d'Oddi.

2) Les tubages duodénaux ne semblent pas avoir été pratiqués dans les observations 2 et 4 ; mais :

— Dans notre observation, un tubage duodénal ramène 95 cc de bile après stimulation au sulfate de magnésie.

— Dans l'observation 3, le tubage duodénal ramène 15 à 20 cc de bile et le drainage vésiculaire post-opératoire ramène 100 à 200 cc journaliers de bile jaune d'or.

d) *Caractères biologiques :*

Les examens biologiques montrent

1) Des signes classiques de rétention biliaire avec augmentation du taux des phosphatases alcalines et de la bilirubine totale (surtout bilirubine conjuguée).

Les taux de cholestérol total et de lipides totaux, par contre, sont variables et le plus souvent subnormaux.

— Lipides augmentés dans deux cas (Obs. 2 et 3) ; normaux dans deux cas (Obs. 1 et 4).

— Cholestérol franchement augmenté dans un seul cas (Obs. 2) subnormal dans les autres cas ; mais cela correspond sans doute au stade d'évolution de la maladie.

2) Les tests inflammatoires sont normaux dans tous les cas. L'électrophorèse des protéines est normale dans 2 cas (Obs. 2 et 3), perturbée modérément dans l'Obs. 4 : augmentation des alpha deux et bêta globulines et montre dans notre observation, une augmentation des alpha un et alpha deux plusieurs fois et des gamma globulines à deux reprises.

3) Les tests cellulaires sont normaux sauf dans l'Obs. 2 où il existait un syndrome hémorragique, qui fut, d'ailleurs corrigé par l'administration de vitamine K1 intramusculaire.

4) A noter également le taux des transaminases qui s'est montré normal à trois examens successifs dans notre observation.

III. — EVOLUTION CLINIQUE

a) *L'évolution clinique spontanée* est lente, chronique avec constitution progressive d'une cirrhose, mais, dans aucun des cas, il n'a encore été constaté d'insuffisance hépatique ni d'hypertension portale, notamment dans notre observation après quatre ans d'évolution et dans l'observation 4 après 8 ans d'évolution.

L'enfant de l'Obs. 2 est décédé à 13 ans, après 8 ans d'évolution (la splénoportographie était normale après 5 ans d'évolution) mais nous n'avons aucun renseignement sur les circonstances de ce décès.

b) *Il ne semble pas que la thérapeutique* puisse enrayer cette évolution, mais dans 2 cas (Observation 1 et 3) le traitement corticoïde associé aux tubages duodénaux, a une action nettement favorable sur l'ictère et l'état général, notamment dans l'Obs. 3 où l'on assiste à des poussées ictériques à chaque arrêt du traitement. Dans l'Observation 2, le traitement corticoïde ne semble pas avoir eu d'action notable. Dans l'Obs. 4, il ne semble pas que ce traitement ait été utilisé.

c) *Evolution lointaine* : Bien que nous n'ayons pas un recul suffisant, bien que l'évolution paraisse lente, le pronostic de cette affection semble péjoratif et l'évolution paraît inexorable à plus ou moins longue échéance vers l'hypertension portale et l'insuffisance hépatique. L'évolution de l'Obs. 2 semble confirmer ce fait.

IV. — ANATOMIE PATHOLOGIQUE.

a) Les voies biliaires extrahépatiques ont toujours été trouvées normales à l'intervention avec absence d'obstacle sur la voie biliaire principale.

Dans notre observation, la vésicule a paru atrophique mais était, en réalité, bridée par des adhérences. Dans l'observation 3, la vésicule est petite et dans l'observation 2 elle est vide.

b) Le foie est, en général augmenté de volume et plus ou moins foncé, de surface lisse, sauf dans l'Obs. 2 où l'aspect est cirrhotique et la surface granitée.

c) Les caractères essentiels sont représentés par les caractères histologiques avec constatation, au niveau des espaces portes, entre deux biopsies.

— *D'abord*, d'une hyperplasie modérée du tissu conjonctif (Obs. 1, 2, 3) avec infiltration d'éléments cellulaires (Obs. 1, 2, 3, 4) et présence constante de canaux biliaires interlobulaires : mal dessinés mais ni dilatés, ni obstrués par de la bile dans l'Obs. 3, vides dans l'Obs. 4.

L'infiltration cellulaire est faite de lymphocytes, plasmocytes, fibroblastes, rarement et polynucléaires (Obs. 1).

— Puis, hyperplasie plus dense, infiltration cellulaire plus marquée et disparition des canaux biliaires interlobulaires au sein de cette réaction.

- disparition complète dans les observations 1, 2 et 3

- rareté de ces canaux dans l'observation 4

Cette infiltration est inflammatoire (Obs. 2 et 3) ou non (Obs. 1 et 2).

L'effacement des canaux biliaires interlobulaires peut s'effectuer et se constater après un laps de temps plus ou moins long : un mois 1/2 dans l'Obs. 3

2 ans dans l'Obs. 2 ;

2 ans 1/2 dans notre observation

7 ans 1/2 dans l'Obs. 4.

L'état des canaux biliaires sous-jacents n'est signalé que dans l'observation 3 où est noté l'aspect normal des gros canalicules.

Les autres éléments portes sont normaux sauf dans notre observation où les lymphatiques sont distendus et dans l'Observation 2 où les rameaux artériels et veineux sont en grand nombre et à lumière large.

d) Par ailleurs,

— Le parenchyme noble garde son intégrité tout au long de cette évolution, car, dans aucun cas, on ne constate d'altération cellulaire (ni stéatose, ni nécrose).

— La cholostase s'accroît progressivement avec l'évolution. C'est une cholostase intralobulaire en général importante : microthrombi biliaires intracapillaires, granulations intra-cellulaires des cellules hépatiques et cellules de Kuppfer, sans topographie centrobulaire (sauf dans l'Obs. 4) mais siégeant plutôt aux alentours des espaces portes (Obs. 1) et de répartition inégale (Obs. 2).

En somme, il s'agit dans tous ces cas, d'un syndrome de cholostase intrahépatique chronique, caractérisé par l'atteinte des canaux biliaires interlobulaires, effacés par une réaction fibreuse et cellulaire des espaces portes.

Dans ce cadre de la cholostase intrahépatique chronique, nous avons alors essayé de déterminer à quel type de maladie connue s'apparentait l'affection que nous rapportons.

**RAPEL DES DIFFERENTS SYNDROMES
ANATOMO - CLINIQUES
DE CHOLOSTASE INTRAHEPATIQUE CHRONIQUE
ET ESSAI D'INTEGRATION DE L'AFFECTION
PRECEDEMMENT DECRITE DANS L'UN DE CES CADRES**

A) Syndromes anatomo-cliniques de cholostase intrahépatique chronique.

I

**CHOLOSTASE INTRAHEPATIQUE CONGENITALE
PAR AGENESIE DES VOIES BILIAIRES INTRAHEPATIQUES**

Nous n'envisageons ici que les malformations isolées des voies biliaires intrahépatiques sans malformation des voies extra-hépatiques puisque ces dernières sont intactes dans l'affection décrite précédemment. L'association des malformations intra et extra-hépatiques sont fréquentes puisque pour Sacrez, elle existait dans la moitié des cas. En 1962, en effet, sur 44 cas rassemblés dans la littérature, Sacrez et ses collaborateurs notaient 21 malformations mixtes et 19 malformations intrahépatiques pures. Il semble exister une certaine prépondérance féminine.

a) Caractères cliniques.

Il semble que l'on puisse distinguer 2 phases assez nettement individualisées.

— Dans la première phase, le tableau est celui d'un ictère rétentionnel chronique avec urines foncées, prurit, selles décolorées parfois cependant la coloration des selles est normale (Sacrez).

L'installation de l'ictère se fait presque toujours dans la période néonatale : première semaine et même 2^e et 3^e jour ; exceptionnellement, le début est tardif : à trois mois dans l'observation de Moyson.

Le foie et la rate sont augmentés de volume, de façon modérée le plus souvent.

L'ictère évolue par poussées, volontiers déclanchées par des épisodes infectieux intercurrents, avec possibilité de régression partielle. Cette évolution est variable : tantôt mort précoce dans les premiers jours et les premiers mois, tantôt l'affection est assez bien tolérée (malade de Mac Mahon encore vivant à 10 ans) mais si la survie est plus longue que dans l'atrésie des voies biliaires extra-hépatiques, la mort survient assez rapidement : sur 9 cas, 2 seulement ont vécu plus de 6 mois dans la statistique de Sacrez.

— Dans la deuxième phase, si la survie est suffisamment prolongée, une xanthomatose cutanée et même viscérale s'ajoute au syndrome ictérique (Mac Mahon) ; celle-ci peut s'atténuer et même disparaître au cours de l'évolution.

Il faut une survie suffisamment longue (1 à 2 ans) puisque dans les 9 cas de Sacrez, il n'y a aucun cas de xanthomatose.

L'état général est peu altéré au début, mais progressivement apparaissent hypotrophie et retard staturopondéral.

La mort survient par infection ou cirrhose, mais il n'y a jamais d'hypertension portale, ni d'hémorragies digestives.

b) *Caractères biologiques.*

Ce sont ceux de toute rétention biliaire : hyperbilirubinémie de type mixte à un niveau relativement modéré, augmentation des phosphatases alcalines, des lipides totaux et du cholestérol qui sont parfois considérables (taux maximum notés : lipide 28 gr. cholestérol 18 gr) mais le sérum n'est pas lactescent. Par contre, les épreuves de valeur fonctionnelle du foie restent normales, pendant très longtemps.

c) En fait, ce ne sont pas les caractères cliniques et biologiques qui permettent de faire le diagnostic de l'agénésie des voies biliaires intrahépatiques, en particulier dans les malformations pures, mais seulement l'examen anatomo-pathologique.

Dans la forme typique, appelée par Mac-Mahon « cirrhose biliaire congénitale acholangique » les canaux biliaires manquent dans les espaces portes de moyenne et de petite dimension. Au niveau des espaces portes, on note une augmentation modeste du tissu fibreux péri et interlobulaire, avec légère infiltration inflammatoire, qui serait communément à mononucléaires (Sacrez) ; celle-ci serait pour Sacrez un phénomène contingent à la stase biliaire. Au sein de l'espace porte, les veines et les lymphatiques sont augmentées en nombre et en taille. Les canaux périlobulaires (passages de Hering) sont présents et même exagérément nombreux. Les canalicules biliaires intralobulaires sont toujours présents et paraissent même dilatés et souvent obstrués par des bouchons biliaires.

Les cellules hépatiques sont normales.

La stase biliaire est interlobulaire et intercellulaire, habituellement intense.

— Pour illustrer cette forme de cholestase intrahépatique, nous rapportons intégralement l'observation 6 de Sacrez, dans laquelle il y a une agénésie presque totale des voies biliaires intrahépatiques.

« S. Lionel — garçon de 2 mois admis à la clinique pour ictère prolongé qui, d'après la mère, aurait commencé au niveau des conjonctives et se serait intensifié progressivement pour se généraliser à l'âge de 1 mois 1/2. Poids de naissance = 3 kg 450.

Accouchement difficile, le bébé est resté cyanosé pendant les 8 premiers jours de sa vie. Depuis une quinzaine de jours, de nombreuses crises convulsives ont été notées.

A l'admission, nourrisson de 4.400 gr, présentant un ictère franc et de la cyanose des extrémités. Facies particulier évoquant le myxoedème congénital. Abdomen volumineux météorisé. Discrète circulation collatérale — hernie ombilicale. Foie légèrement augmenté de volume. Rate non palpable. Rhinite purulente — Selles fermes de coloration normale — L'enfant règle mal sa température et on est obligé de se servir de bouillottes. B W négatif.

Temps de saignement = 4,30. Temps de coagulation = 7,30. Globules rouges = 3.500.000 Globules blancs 13.000 mm³. Formule sanguine = polynucléaires 55, lymphocytes 45. Hématocrite = volume globulaire 40 %, volume plasmatique 60 %. Résistance globulaire légèrement augmentée. Tests hépatiques normaux. Les urines ne contiennent ni albumine, ni sucre.

Après quelques jours d'observation, une ponction biopsie du foie est pratiquée. L'enfant décède au cours de la journée.

AUTOPSIE — Absence de thyroïde. Inondation hémorragique intrapéritonéale. Reins polykystiques. Néphrite épithéliale. Rate congestive. Foie augmenté de volume, de couleur vert sale. Voies biliaires extrahépatiques normales.

HISTOLOGIE = hépatite subchronique légère, très peu sclérogène. Il existe un léger élargissement et une légère densification des espaces portes. Les phénomènes inflammatoires sont pratiquement absents. La travée hépatique est très nettement hyperplasique avec des trajets sinueux caractéristiques : le processus d'hyperplasie est d'ailleurs souligné par la constatation de mitoses relativement nombreuses. Surcharge biliaire marquée à la fois des cellules hépatiques et des éléments de Kupffer. Présence d'assez nombreux trombi biliaires intercellulaires ; quelques espaces portes importants contiennent des canaux biliaires, ceux-ci sont systématiquement vides. La plupart des espaces de Kiernan ne montrent pas de canaux biliaires interlobulaires ; on peut donc admettre l'agénésie presque totale de ces derniers. On trouve parfois de petits canaux biliaires situés au contact des lobules hépatiques et qui correspondent à des canaux périlobulaires ; ils sont peu nombreux et systématiquement vides de bile.

Pas de dégénérescence graisseuse. Existence de dégénérescence cellulaire diffuse, légère et ménagée des éléments de la travée hépatique. Prédominance considérable de l'ictère dans les régions centrolobulaires. »

— Mais, si l'évolution de ces formes est en général rapide, de longues survies ont été notées dans plusieurs cas. Ainsi s'est trouvé posé le problème d'une absence partielle des voies biliaires intrahépatiques, qui pourrait être localisée soit à un lobe, soit à

quelques plages des différents lobes hépatiques. Plusieurs observations d'agénésie partielle ont été ainsi publiées (Dahl et Iversen, Sacrez, Saas Kortsak, Kraimer...) et surtout une très intéressante observation de le Tan Vinh, D. Alagille, A. Wolf que nous résumons :

« Il s'agit du cas d'un enfant dont l'ictère est apparu à l'âge de 2 mois ; ictère qui fut progressif avec décoloration partielle et intermittente des selles pour réaliser un ictère intense, généralisé, avec urines foncées, selles incomplètement décolorées, hépatosplénomégalie.

Les examens biologiques montraient des signes de rétention biliaire avec hyperbilirubinémie, augmentation du taux des lipides et du cholestérol (modérée pour le cholestérol) des tests cellulaires et inflammatoires normaux.

A l'exploration chirurgicale, les voies biliaires extrahépatiques étaient normales ; la cholangiographie et la pression étaient également normales. Sur les prélèvements hépatiques, les espaces portes étaient infiltrés de rares éléments inflammatoires et dépourvus de canaux biliaires ; l'altération était diffuse au niveau des lobes droit et gauche.

A noter qu'une cholecystostomie ramena des quantités croissantes de bile d'aspect normal dans les suites opératoires.

Puis vers l'âge de 15 mois, apparition de signes d'atteinte cellulaire, de signes inflammatoires et décès à 19 mois dans un tableau de surinfection pulmonaire grave.

Une étude radiologique et histopathologique post-mortem a montré alors que la lésion majeure était une agénésie des voies biliaires intrahépatiques partielle, avec conservation de canaux hépatiques grêles et de leurs premières ramifications juxta-hilaires. »

— Ces constatations anatomiques s'expliquent par les notions actuellement admises, en ce qui concerne l'embryologie du foie et des voies biliaires. On admet, en effet, actuellement, que le bourgeon initial se divise en

● *segment cranial*, ou pars hepatica, donnant de nombreux bourgeons creux, anastomotiques, qui s'enfoncent dans le massif mésenchymateux du septum transversum = sa portion proximale restera grêle et formera le canal hépatique et ses ramifications, jusqu'aux canaux interlobulaires compris. Le point d'attache s'allonge et forme le cholédoque.

● *segment caudal* ou pars cystica donnant la vésicule biliaire et le cystique.

On admettait autrefois que les canaux périlobulaires provenaient des conduits biliaires primitifs mais on sait actuellement que le raccordement entre travées parenchymateuses et appareil

excréteur ne se fait qu'au moment où s'établit la fonction exocrine. On admet ainsi que les canaux de Hering ou canaux périlobulaires proviennent d'une différenciation des cellules trabeculaires au voisinage des espaces portes.

Ceci explique la présence de néocanalicules dans certains états pathologiques par dédifférenciation de la travée hépatique. Ainsi s'expliquerait également que le défaut d'arborisation du bourgeon initial puisse être *total* avec absence des voies biliaires intra et extra hépatiques, *subtotal* avec absence des voies biliaires intrahépatiques et anomalie des voies extrahépatiques, ou *incomplet* avec ébauche d'arborisation au niveau du hile du foie et voies biliaires extrahépatiques normales.

— A la lumière de ces notions, il faut donc admettre qu'il puisse exister des malformations partielles pures des voies biliaires intrahépatiques et, comme nous l'avons dit, plusieurs observations ont été rapportées.

Dans ces formes d'atrésie partielle, le début de l'ictère est également précoce dans la période néonatale ; toutefois, il se produit à 2 mois seulement dans l'observation de le Tan Vinh.

Le mode d'installation est variable = d'emblée, progressivement ou par poussées avec phases de rémission, pour réaliser un ictère rétentionnel avec, parfois, décoloration intermittente des selles.

Le syndrome biologique est analogue à celui des atrésies complètes avec tests de rétention biliaire, tests cellulaires et inflammatoires normaux. Parfois la présence de bile dans la vésicule ou l'écoulement par la sonde de cholecystostomie, signent l'existence d'une jonction entre les éléments intralobulaires et les collecteurs portaux.

Du point de vue histologique, les espaces portes présentent une infiltration inflammatoire en général discrète et une absence plus ou moins étendue et plus ou moins complète des canaux biliaires.

Quant à l'évolution, elle peut être très rapide (mort 1/2 heure après la naissance dans le cas n° 2 de Dahl-Iversen) ou relativement lente suivant le degré de la malformation intrahépatique (survie de plus de 3 ans dans le cas n° 1 de Sacrez).

II

HEPATITES A FORME CHOLOSTATIQUE ET CIRRHOSES POST HEPATITIQUES

a) Les hépatites peuvent, en effet, réaliser dans certains cas une cholostase intrahépatique, d'évolution aiguë et subaiguë le

plus souvent, rarement chronique.

Ce fait est admis depuis Eppinger ; Watson et Hoffbauer, qui rapportent certains cas d'hépatites virales réalisant un ictère dit cholangiolitique avec cholestase intrahépatique sans atteinte de l'hépatocyte.

Caroli pense que 20 % des ictères infectieux revêtent le type d'hépatite cholestatique ictérigène pure et distingue deux formes.

- une forme bénigne, appelée « cholangiolose oblitérante » sans hyperplasie réticulaire, ni sclérose importante de l'espace porte. La guérison survient avec « restitutio ad integrum ».
- une forme de plus mauvais pronostic avec hyperplasie mésenchymateuse et sclérose péri-cholangitique qui peut se prolonger plus de 6 mois, mais la tendance cirrhogène est faible.

— Cette notion d'hépatite cholestatique pure, sans trouble biologique de dysfonction cellulaire, est contestée par Albot, car, pour lui, l'atteinte parenchymateuse et la cholestase intrahépatique sont deux processus qui ne peuvent pas s'observer simultanément ; l'encombrement bilieux, qui correspond pour lui, à un processus de nettoyage et de guérison de l'hépatite parenchymateuse, survient alors que celle-ci a disparu.

Dans ces formes cholestatiques, Caroli retient la valeur diagnostique de la phrase préictérique marquée par asthénie, troubles digestifs et céphalées.

— Cette cholestase est souvent réversible en 2-3 mois, mais parfois l'évolution se prolonge et aboutit à la cirrhose de type cholestatique — cirrhose caractérisée du point de vue histologique par des lésions dégénératives modérées mais une sclérose intertrabéculaire diffuse de l'ensemble du parenchyme sans atteinte des éléments portes.

— Dans ces formes d'ictère cholestatique, la corticothérapie a un rôle bénéfique. Pour Sherlock, il y aurait une réponse spectaculaire au traitement corticoïdes dans ces cholestases dues à une atteinte hépatocellulaire primitive, surtout l'hépatite virale = réponse sous forme d'une chute importante de la bilirubinémie après quatre jours de traitement. D'autres auteurs, Summerskill et Jones (1958) admettent qu'une chute de la bilirubinémie supérieure à 8 % suggère fortement une hépatite.

L'action des corticoïdes n'est pas exactement expliquée : il semble possible que la bilirubine suive une voie métabolique alternée.

b) A côté de ces formes cholestatiques en général réversibles les hépatites peuvent se compliquer de cirrhose. Le plus souvent, il s'agit d'hépatites à virus.

— C'est une complication rare (aucun cas sur une statistique

de 200 hépatites infectieuses de Craig et collab...) survenant surtout au cours de la seconde enfance mais qui s'observe avec une relative fréquence à la période néonatale (4 fois sur 26 cas d'hépatites néonatales de Chaptal, Jean et collab...).

— On distingue deux formes essentielles.

- l'hépatite secondairement cirrhogène après une phase latente ;
- l'hépatite d'emblée cirrhogène.

— A l'examen histologique, on observe :

1) au début : une infiltration leucocytaire, des exsudats et hémorragies avec dégénérescence des cellules hépatiques, augmentation des fibrocytes et du tissu conjonctif périportal.

2) puis

● des lésions mésenchymateuses = fibrosclérose importante, non systématisée, mais prédominant souvent au niveau des espaces portes et divisant le foie en nodules irréguliers. Au sein des zones de fibrose, on trouve de nombreux neocanaux, des débris de travées atrophiques, ainsi qu'une réaction inflammatoire.

— des lésions parenchymateuses fréquentes, consistant en foyers de nécrose ou d'atrophie, ou encore des figures d'hyperplasie régénérative, soit isolées, soit de type adénomateux.

— L'évolution est assez rapide vers la mort en 1 à 3 ans dans un tableau d'ictère grave, cirrhose, hypertension portale.

c) Il reste enfin le cas particulier des ictères pseudo-malformatifs de la période néonatale. L'étiologie de ces ictères est inconnue mais on admet que l'hépatite ictérigène d'origine virale serait en cause dans un nombre de cas importants (Lelong et collab...).

Le terme d'ictère rétentionnel par « bile épaisse » fut créé pour expliquer le mécanisme de production. L'ictère apparaît dans un délai variable de quelques jours à quelques semaines après la naissance. Il réalise d'emblée un ictère de type obstructif ou simule un ictère par hépatite subaiguë.

A la phase d'état, c'est le tableau d'un ictère pseudo-obstructif : ictère franc, prurit, urines foncées, selles décolorées se recolorant parfois, hépatomégalie importante et parfois splénomégalie, état général conservé au début.

Le syndrome biologique est celui d'un ictère obstructif sans signe d'insuffisance hépatique. La cholangiographie est toujours négative. Le test essentiel, le tubage duodénal (Sarrouy) ramène toujours de la bile (Chaptal).

La ponction-biopsie, peut montrer plusieurs types anatomocliniques, notamment une forme d'hépatite cholangiolitique, avec infiltration inflammatoire péricanaliculaire, nombreux néocanalicules, stase biliaire, éléments de l'espace porte normaux.

L'évolution est grave et assez rapide entre 3 et 9 mois vers la phase de décompensation dans une proportion importante puisque

- Lelong et A. Lagille (1959) 12 évolutions mortelles sur 27 cas.
- Chaptal (1959) 5 évolutions mortelles sur 7 cas.

III

MALADIE DE HANOT

ou hépatite mésenchymateuse diffuse

avec lymphomatose nodulaire de Hanot et Kiener

— Elle a été décrite par Hanot sous le nom de cirrhose hypertrophique avec ictère.

C'est une forme très rare de cholestase intrahépatique où l'arbre biliaire est intact dans toute son étendue. Elle frappe surtout les hommes jeunes.

— A la phase prodromique, elle se traduit cliniquement par des douleurs légères de l'hypochondre droit, une asthénie importante, des troubles digestifs. A la période d'état, l'ictère est franc, le foie et la rate sont gros, les selles sont de coloration normale mais peuvent se décolorer au moment des poussées. On peut noter de la mélanodermie, des micropolyadénopathies, un hippocratisme digital. L'évolution se fait par ondes évolutives subfébriles, en quelques années, vers l'hypertension portale et l'insuffisance hépatique. Cette évolution est transformée par la corticothérapie.

— Biologiquement, les épreuves de floculation sont très positives, les épreuves cellulaires sont peu perturbées ; il n'y a pas d'hyperphosphatasémie ni d'hyperlipémie.

— L'élément histologique principal est une d'hyperplasie lymphoïde régionale se développant à la frontière entre espace porte et lobule. Elle entraîne la destruction des travées de Remak périportales et des canaux de Hering correspondants créant une cholestase périlobulaire. Dans leur développement ultérieur, ces follicules lymphoïdes compriment l'espace porte qu'ils englobent, mais les canaux biliaires interlobulaires sont intacts et facilement retrouvés.

— L'étiologie est inconnue ; il pourrait s'agir d'une virose particulière réalisant une hépatite mésentymateuse presque pure mais aucun argument n'a pu être encore apporté.

Aucun cas authentique n'a été rapporté chez l'enfant.

IV

MALADIE DE HANOT ROSSLE ou cholangite diffuse ou cholangite ascendante de Rossle

Dans cette forme de cholostase intrahépatique chronique, il y a une atteinte conjointe et constante, d'une façon diffuse et irrégulière, des voies biliaires extra et intrahépatiques.

C'est une affection qui atteint également hommes et femmes et qui survient autour de la cinquantaine.

a) *Cliniquement*, le mode d'installation est progressif par un ictère ou subictère d'évolution cyclique avec périodes de rémissions et de poussées successives souvent précédées de phénomènes inflammatoires.

Ainsi se trouve réalisé un tableau d'ictère chronique permanent et franc, avec température à 38° environ, urines foncées, matières décolorées, prurit, hépatomégalie, splénomégalie palpable.

L'évolution est lente, émaillée de poussées avec possibilité de longues rémissions, aboutissant à l'hypertension portale et à la grande insuffisance hépato-cellulaire.

Les explorations radiologiques montrent :

— soit une atteinte étendue avec des voies biliaires extrahépatiques de calibre réduit, rigides, sans sténose à proprement parler (hépatocolédocite).

— soit une atteinte plus segmentaire (hépatocite, cysticite, choledocite, oddite, cholecystite etc...)

La radiomanométrie révèle des pressions de passage fortes. Récemment à propos de deux cas chez l'adulte, Albot et Kapandji, ont mis en évidence une dyskinésie duodénale considérable avec reflux duodéno-biliaire.

b) *du point de vue biologique*, les réactions de floculation sont positives, les tests cellulaires sont normaux et on note une augmentation plus ou moins marquée des lipides totaux, cholestérol et phosphatases alcalines.

c) *L'examen histologique* montre :

— au niveau des espaces portes de grande et moyenne taille, des canaux biliaires non dilatés, à lumière intacte ou rétrécie, entourés d'une gangue de tissu fibreux dense.

— au niveau des plus petits espaces portes, les canaux interlobulaires sont détruits complètement par une réaction inflammatoire ou n'ont laissé qu'une cavité irrégulière, pourvue d'un revêtement cylindro-cubique en train de disparaître.

La cholostase est importante et interlobulaire : trombi biliaires intracaniculaires et dépôts pigmentaires dans les cellules hépatiques.

Les lésions cirrhotiques sont modérées avec ilots de sclérose en plaque sans tendance annulaire.

Il y a une prolifération des néocanalicules à la périphérie des plages scléreuses. Les cellules hépatiques sont intactes.

d) Quant à l'origine de l'infection, elle se trouverait, soit, au niveau de foyers d'infection intestinale (colite chronique, dysenterie, ulcère duodénal...) soit, au niveau d'affections rhino-pharyngées (angines, sinusites etc...).

Quelques cas ont été décrits chez l'enfant

— un cas de Craig et Gellis

— un cas de Ricketts et Wissler

mais tous deux sont de nature très contestable.

— L'observation qui se rapproche le plus de la maladie de Hanot-Rossle, est celle de Caroli, Paraf et Charbonnier.

Ces auteurs rapportent le cas d'un enfant de 12 ans présentant un ictère rétionnel, ayant débuté 4 mois auparavant. Les explorations chirurgicales et radiomanométriques mirent en évidence une choledocite. L'enfant fut guérie après cysticoduodénostomie et cholecystectomie. La biopsie hépatique montrait une importante cirrhose annulaire fibroblastique non inflammatoire avec nombreux néocanalicules, mais les canaux biliaires interlobulaires dont il n'est pas fait mention, étaient sans doute présents et normaux.

Il semble donc difficile de parler de maladie de Hanot-Rossle pour cette observation.

V

MALADIE DE MAC-MAHON ET THANNHAUSER

PAR CHOLANGIOLITE AVEC PERICHOLANGIOLITE

Dans cette forme, les lésions causales sont strictement intra-hépatiques. C'est une affection qui atteint presque toujours des femmes à la cinquantaine.

La première description en a été faite en 1949 par Mac-Mahon et Thannhauser, sous le nom de « cirrhose biliaire xanthomateuse ». Pour ces auteurs, cette affection n'est pas due à une dyslipéidose primitive avec xanthomatose des canaux biliaires, comme elle avait été décrite primitivement, mais est secondaire à une atteinte des petits espaces portes et du canal biliaire correspondant.

Par la suite, on vit que la même lésion pouvait ne pas s'accompagner des manifestations cliniques et humérales de la xanthomatose.

Ricketts et Wissler : 5 cas sur 6 sans xanthomatose ;

Dauphinée et Sinclair : 5 cas sur 10 ;

Ahrens : 3 cas sur 18.

a) *Cliniquement*, on peut en effet distinguer deux formes distinctes suivant que l'affection s'accompagne ou non du syndrome clinique et biologique xanthomateux.

1 — La cirrhose cholangiolitique xanthomateuse.

Le syndrome clinique est net, associant ictère retentionnel, avec xanthomes cutanés d'abord périorbitaires puis sur les membres, hepatosplenomegalie, prurit sans fièvre ni frisson. L'évolution est lente, chronique, sans poussée fébrile vers la cirrhose avec hypertension portale et insuffisance hépatique.

2 — La cirrhose cholangiolitique sans xanthomatose est d'aspect clinique voisin. Le tableau est celui d'un ictère retentionnel sans manifestation cutanée de xanthomatose.

L'évolution serait plus irrégulière et volontiers fébrile. (d'après Ricketts et Wisler).

Dans les deux cas, les cholangiographies et radiomanometries montrent des voies biliaires extrahépatiques rigoureusement normales.

b) *Caractères biologiques*

1 — Dans la cirrhose cholangiolitique xanthomateuse, le syndrome biologique se traduit par :

- une augmentation considérable des lipides totaux, du cholestérol total et des phospholipides. Les phosphatases alcalines sont toujours très augmentées.
- les tests cellulaires sont peu perturbés mais les réactions de floculation sont fortement positives (pour Albot).
- à l'électrophorèse, une augmentation des β et γ globulines.

2 — Dans la cirrhose cholangiolitique sans xanthomatose, le syndrome cholostatique est moins franc. On retrouve parfois le syndrome biologique précédent, mais en général, il n'y a pas ou presque pas d'hyperlipémie. (Observation n° III de G. Albot - 7 cas de Ricketts et Wisler).

Les phosphatases alcalines et les β globulines sont augmentées. Les tests de floculation sont perturbés avec de grosses variations suivant le moment évolutif.

c) *Caractères anatomiques*

L'aspect histologique est analogue dans ces deux formes :

1 — Au premier stade de la maladie, les lésions histologiques sont essentiellement une réaction inflammatoire diffuse de répartition inégale des espaces portes infiltrés par des lymphocytes, des histiocytes, des plasmocytes et des fibroblastes. Les polynucléaires sont rares.

Dans les petits espaces portes, les canaux interlobulaires

ont totalement disparu, avec, dans certains cas, un aspect angiomateux par dilatation des veines portes et des lymphatiques.

Dans les espaces portes plus grands, le canal biliaire est bien individualisé, mais parfois certains canaux sous-lobaires seraient interrompus en l'absence de toute lésion inflammatoire (d'après Albot).

Les cellules hépatiques sont normales.

La rétention biliaire est très inégalement répartie, certaines zones du parenchyme hépatique présentant des espaces portes normaux. A la périphérie des lobules cholestatiques on trouve un grand nombre de néo-canaux de Hering souvent encombrés de lacs biliaires.

- 2 — A un stade plus tardif la sclérose est plus développée ; elle est mutilante, à tendance annulaire et, à l'autopsie, le foie a l'aspect d'une cirrhose de Laennec.

d) *Au point de vue étiopathogénique*, l'ignorance est complète. Il n'existe actuellement pas d'argument en faveur du rôle possible de l'hépatite virale, pas de preuve d'une cholangite ascendante (voies biliaires extrahépatiques normales, pas de sclérose autour des gros canaux intrahépatiques...)

La première observation rapportée chez l'enfant est celle de Freda Herbert en 1943 chez une enfant de 7 ans, mais on ne peut tenir compte de celle-ci car aucun examen anatomopathologique ne fut pratiqué et l'évolution s'est faite spontanément vers la guérison.

B) Place nosologique de notre observation et des observations similaires de la littérature.

1) Il apparaît d'emblée que la maladie de Hanot présente des caractères anatomo-cliniques totalement différents de ceux des observations étudiées.

2) De même, notre affection est différente des formes connues d'hépatites à l'origine d'une cholestase intrahépatique chronique.

— *En effet*, dans toutes les observations étudiées, on note :

- l'absence d'atteinte cellulaire histologique et biologique tout au long de l'évolution. Cependant, une biopsie a été faite trois mois après le début de l'ictère dans notre observation et l'observation 3.
- le taux normal des transaminases dans l'observation 1 mais on sait que ce taux revient à la normale six semaines après le début dans les hépatites virales.

● l'absence de néocanalicules.

● la disparition des canaux biliaires interlobulaires.

● la longue évolution supérieure à quatre ans dans toutes les observations.

Obs 1 = 4 ans Obs 2 = 8 ans Obs 3 = 7 ans Obs 4 = 10 ans 1/2

— *Cependant*, certains faits peuvent permettre d'évoquer l'hépatite virale.

● Les circonstances épidémiologiques et familiales dans 2 cas. Dans notre observation, un frère a présenté deux poussées d'ictère de type retentionnel avec guérison spontanée.

Dans l'observation 3, une épidémie d'hépatite sévissait dans la ville d'Algérie où habitait l'enfant et une sœur est décédée à l'âge de 3 ans d'un ictère à rechute apparu à 1 an.

● Le mode d'installation de l'ictère par poussées dans les observations 1 et 2.

● L'élévation des gammaglobulines à deux reprises dans l'Observation 1, signant une atteinte hépato-cellulaire.

● Le résultat du traitement corticoïde, pourrait, par ailleurs, selon les données de Sherlock, être un argument en faveur de l'hépatite virale dans les observations 1 et 3.

Dans l'observation 1, la bilirubinémie tombe après 10 jours de traitement de 350 à 305 mgr.

Dans l'observation 3, l'effet est encore plus spectaculaire puisque la bilirubinémie tombe rapidement de 240 mgr à 52 mgr.

— *En fait*, l'affection que nous rapportons reste assez loin des formes de cholostase et de cirrhose posthépatitique, en particulier virales, telles que nous les connaissons.

Toutefois, cela ne permet pas en raison de certaines analogies, de rejeter complètement cette étiologie dans notre affection.

3) La maladie de Hanot-Rossle présente au premier abord, plusieurs caractères analogues à ceux de notre affection :

— destruction complète des canaux interlobulaires par une réaction inflammatoire, au niveau des espaces portes.

— cholostase interlobulaire.

— mode d'installation progressif de l'ictère — évolution lente.

Mais en fait, de grosses différences existent :

— l'aspect normal dans tous les cas, des voies biliaires

extrahépatiques, tant à l'intervention qu'à l'exploration radiographique et radiomanométrique.

— la négativité des tests inflammatoires.

— l'absence d'étiologie infectieuse patente.

Il ne s'agit donc pas, non plus, d'une maladie de Hanot-Rossle.

- 4) Il semble inutile également de discuter l'atrésie totale des voies biliaires intrahépatiques : les caractères anatomo-cliniques avec la date de début dans la période néonatale, l'évolution rapide en moins d'un an, l'absence de canaux biliaires dans les espaces portes de petite et moyenne dimension, ne permettent pas d'évoquer ce diagnostic pour notre affection.

Par contre, l'atrésie partielle des voies biliaires intrahépatiques sans malformation des voies biliaires extrahépatiques, doit être discutée.

— Le début de l'ictère est, en effet, précoce dans l'Observation 4. Si le début est plus tardif dans les observations 1 et 3, on peut imaginer que les canaux biliaires restants aient permis une évacuation normale de la bile jusqu'à l'âge de 15 mois. Par contre, il nous semble difficile de discuter ce diagnostic pour l'observation 2 où le début s'est fait à l'âge de 5 ans.

— Les caractères cliniques et biologiques sont également compatibles avec ce diagnostic.

Par ailleurs, la présence de bile aux tubages et par la sonde de cholecystostomie dans l'observation 3 pourrait être également un argument en faveur de l'atrésie partielle.

Mais, c'est à l'examen histologique surtout, que l'on constate plusieurs éléments différentiels.

— Dans nos observations, l'infiltration cellulaire des espaces portes est en général marquée alors qu'elle est discrète dans les atrésies.

— Surtout le gros élément différentiel est la constatation, entre deux biopsies, de l'effacement des canaux biliaires interlobulaires alors que ceux-ci sont absents dans les atrésies.

En effet,

- les éléments portes sont normaux lors d'une première biopsie, puis les canaux interlobulaires sont effacés à une biopsie ultérieure dans les observations 1 et 2.
- les canaux interlobulaires sont mal dessinés puis effacés dans l'observation 3.
- ils sont présents puis rares dans l'observation 4.

A noter, d'ailleurs, que les premières biopsies dans les

observations 1, 2 et 4 ont été des biopsies chirurgicales, qui à priori, ont permis de juger de façon satisfaisante l'état des voies biliaires intrahépatiques.

- Il faut retenir également, contre l'atrésie des voies biliaires, la longue évolution :

4 ans dans l'observation 1 ; 6 ans 1/2 dans l'observation 3 ;
8 ans dans l'observation 2 ; 10 ans 1/2 dans l'observation 4.

Il semble donc difficile d'assimiler la maladie que nous étudions à une atrésie partielle des voies biliaires intrahépatiques en raison essentiellement des constatations histologiques qui ont été faites en cours d'évolution. Un dernier argument pourrait être invoqué dans l'observation 3 où une sœur de l'enfant est décédée à 3 ans d'une atrésie possible des voies biliaires, mais si la voie biliaire principale était filiforme, le cystique non perméable, aucun examen anatomopathologique n'a permis de juger de l'état des voies biliaires intrahépatiques. Si l'atrésie partielle a existé dans la maladie que nous étudions, il faudrait considérer que celle-ci était minime et peu étendue et n'a donc joué qu'un rôle favorisant, car notre maladie est une affection acquise et non une maladie congénitale comme on le conçoit actuellement, bien que certains auteurs (Laurence) pensent que l'atrésie des voies biliaires intrahépatiques serait une malformation secondaire soit par erreur d'embryogénèse, soit par accident pathologique (virose, péritonite néonatale...).

- 5) En ce qui concerne le syndrome de Mac-Mahon et Thannhauser, l'affection que nous étudions ne peut se discuter qu'avec la forme sans xanthomatose ; celle-ci, d'ailleurs, est uniquement fonction de la durée de la cirrhose.

- a) D'emblée, on voit que certains faits cliniques et biologiques diffèrent :

- la négativité des tests inflammatoires, alors que ceux-ci sont classiquement positifs ; négativité, qui semble, d'ailleurs, se maintenir dans les observations étudiées malgré une longue évolution.

Toutefois, la nette positivité des tests inflammatoires ne semble pas être un fait constant puisque Blatrix a rapporté, en 1963, un cas de syndrome de Mac-Mahon et Thannhauser chez une femme de 46 ans qui présentait des tests inflammatoires légèrement perturbés. Sans doute aussi, faut-il que le processus cholostatique se prolonge suffisamment longtemps pour que se produise une réaction mesenchymateuse.

- la longue évolution sans qu'apparaissent de signes d'hypertension portale, notamment dans les observations 1, 3 et 4 alors que l'évolution habituelle est assez

rapide en 1 à 6 ans vers l'hypertension portale et les hémorragies digestives.

- également, l'absence de néocanalicules dans toutes les observations étudiées, mais on sait que les néo-canaux n'ont pas de valeur diagnostique (Caroli).

D'ailleurs, dans l'observation de Blatrix, il n'y a pratiquement pas, non plus, de néocanalicules.

- b) Par contre, on retrouve de grandes analogies, surtout en ce qui concerne les caractères anatomo-pathologiques.
 - l'intégrité totale des voies biliaires extrahépatiques.
 - l'effacement des canaux interlobulaires par une réaction fibreuse et inflammatoire des petits espaces portes, augmentés de volume.
 - la cholestase intralobulaire.
 - l'aspect angiomateux des veines et lymphatiques retrouvé dans les observations 1 et 2.
 - l'intégrité des cellules hépatiques avec tests cellulaires normaux.

Ainsi, parmi les formes connues de cholestase intrahépatique chronique aucune ne s'applique parfaitement à l'affection que nous étudions. Il semble que les seuls arguments valables soient les arguments histologiques qui, seuls, montrent l'état réel de la cellule hépatique, de l'espace porte et des canalicules biliaires ; mais, ceux-ci peuvent être pris en défaut, si plusieurs biopsies successives ne permettent pas de suivre l'évolution histologique de l'affection en cause.

Un ictère ancien, tend, en effet, à entraîner les mêmes perturbations cliniques, biologiques et anatomiques quel que soit le mécanisme pathogénique initial (Dieulafe).

Ainsi, dans une observation de Repessé (1962) concernant un enfant de 12 ans, qui présentait, dans un contexte malformatif général, un ictère retentionnel avec cirrhose nodulaire, l'absence de données cliniques et histologiques précises concernant le début de l'affection ne permet pas de conclure en fin d'évolution entre agénésie partielle, pericholangiolite, hépatite virale néonatale.

Or, l'évolution histologique particulière constatée dans les observations étudiées, permet d'éliminer l'atrésie totale des voies biliaires intrahépatiques, la maladie de Hanot, la maladie de Rossle, de même que les formes classiques de cholestase et cirrhose post-hépatitique.

Mais il nous semble, malgré quelques différences cliniques et biologiques que, notre maladie, se rapporte au syndrome acquis de Mac-Mahon et Thannhauser par cholangiolite avec pericholangiolite ; aussi l'appellerons-nous du même nom.

PHYSIOPATHOLOGIE

A la suite de cette étude anatomo-clinique et nosologique, nous avons essayé de déterminer la physiopathologie de la cholestase intrahépatique chronique par cholangiolite avec pericholangiolite. Cette affection réalise une cholestase intrahépatique primitive, qui va évoluer, au bout d'un certain temps vers la cirrhose.

Comme dans toute cirrhose cholestatique, deux mécanismes peuvent être invoqués : la stase et l'infection.

Le rôle respectif a été discuté et on avait pensé à la nécessité absolue de leur association ; ceci, à la suite des études expérimentales chez le lapin de Demeulehaere. En fait, actuellement, on admet que c'est la stase biliaire qui joue le rôle essentiel : expérimentalement en effet, l'obstruction aseptique des voies biliaires suffit à créer une cirrhose.

1° La stase biliaire, est, en effet, l'élément essentiel permettant d'expliquer les signes cliniques et biologiques.

- a) Les différents signes cliniques observés : ictère cutanéomuqueux, hépatomégalie, selles décolorées, urines foncées, s'expliquent par la rétention biliaire ; pour Popper, le prurit serait dû à la rétention des sels biliaires.

La xanthomatose qui est présente ou non, dépend de la longueur d'évolution de l'affection et surtout du taux des lipides et du cholestérol qui doit être suffisamment élevé.

Ahrens, en effet, a montré qu'il semble y avoir dans le sang, un niveau critique du taux des lipides au-dessus duquel peuvent apparaître des xanthomes ; ce taux avoisine 18 gr ‰ et doit se maintenir plus de 3 mois.

Cependant, aucune xanthomatose n'a été observée dans l'Obs. 2 où ce chiffre a été atteint.

- b) Le syndrome biologique est celui commun à toutes les obstructions biliaires intra et extra hépatiques.

— La formule biologique de la cholestase pure, la plus habituelle est la suivante :

bilirubinémie élevée, bilirubinurie

élévation nette des α 1 et α 2 globulines

élévation modérée des β globulines

absence d'élévation des γ globulines

élévation des phosphatases alcalines, cholestérol, lipides totaux et phospholipides.

Cette élévation des phospholipides et cholestérol (fraction libre surtout) est encore mal expliquée. Pour Froelich et Hendricky, elle est due à une accélération de la synthèse hépatique sans pouvoir exclure l'intervention d'un défaut de fixation.

Cette formule biologique est celle que nous retrouvons dans notre affection, excepté quelques variantes.

En effet, les taux de cholestérol et de lipides sont parfois normaux, sans que nous puissions donner d'explication précise. Quant aux globulines, on sait que leur augmentation est conditionnée en grande partie par celle des lipides liées à ces globulines qui les transportent.

Comme dans l'obstruction hépatique récente, les tests de floculation et cellulaires sont négatifs. Si l'obstruction se prolonge, le facteur cellulaire peut apparaître, mais, dans la règle, les réactions de floculation restent négatives même quand l'atteinte cellulaire est installée (Varay et Masson). Des hypothèses ont été émises pour expliquer ce fait = γ globulines peu élevées et peut être présence d'un facteur particulier inhibant la floculation.

Ceci n'explique pas la positivité des tests de floculation observée classiquement dans les péricholangiolites de l'adulte ; ce fait indique, peut-être, seulement, que l'affection est déjà à un stade avancé.

c) La stase biliaire est également responsable de lésions anatomiques ; leur mécanisme est analogue à celui des autres cholestases par obstacle mécanique.

La bile va s'accumuler au-dessus de l'obstacle et son hyperpression dilate les voies biliaires sus-jacentes qui ont des parois épaissies et sont obstruées par des thrombi biliaires.

Le microscope électronique a permis, en outre, de voir que les microvillosités sont œdématisées et contribuent à obstruer les capillicules.

L'hyperpression se transmet aux espaces interhépatocytiques qui se dilatent ; l'espace de Disse est élargi et encombré de pigments ou de débris cellulaires. Cette hyperpression entraîne alors une regurgitation biliaire dans les espaces lymphatiques et le courant sanguin.

Ce mécanisme de régurgitation biliaire est, d'ailleurs discuté car les auteurs ne sont pas d'accord sur la façon dont communiquent les capillicules et l'espace de Disse = d'après la conception classique, la cellule hépatique est interposée entre les systèmes biliaires et sanguins ; d'après Pavel, les capillicules biliaires communiquent directement avec l'espace de Disse ; d'après Rouiller, l'espace de Disse communique avec les capillicules biliaires et avec la lumière des sinusoides sanguins.

Quelle que soit l'ultrastructure du foie, il y a passage du pigment élaboré dans les sinusoides.

- Secondairement à cette rétention biliaire, se produisent des lésions parenchymateuses que Caroli décrit comme communes à la plupart des ictères.

① surcharge en pigments de l'hépatocyte et de la cellule de Kupffer.

② altération de type variable des microvillosités au niveau de l'espace de Disse et des capillicules.

③ inégalité et clarification du noyau des hépatocytes.

Mais Sherlock a montré que les cellules hépatiques sont capables de supporter une cholostase longtemps sans dommage, souvent 5 ans et davantage.

Ceci explique, sans doute, la bonne tolérance et la longue évolution observées dans les cas que nous étudions.

Pour Popper et Schaffner également les lésions de cholostase prédominent longtemps et c'est dans un deuxième temps que s'installe le tableau de cirrhose.

La stase biliaire paraît donc être l'élément primordial des phénomènes cliniques, biologiques et histologiques observés.

- 2) — Il faut, toutefois, préciser l'origine de la stase biliaire. Apparemment, l'explication est simple, puisqu'on pourrait admettre que cette cholostase intrahépatique soit consécutive à l'obstacle mécanique représenté par la disparition des canaux biliaires interlobulaires de l'espace porte — lesquels, nous l'avons vu dans l'étude anatomique, sont étouffés au sein d'une sclérose inflammatoire.

Ainsi, suivant cette conception, on pourrait imaginer que le processus des lésions histologiques soit le suivant : inflammation de l'espace porte suivie de sclérose qui efface progressivement les canaux biliaires et par la même entraîne une stase biliaire. Mais cette conception simpliste est peut-être fautive, car rien ne permet de dire que la péricholangiolite est le phénomène initial — celle-ci n'est peut-être que le résultat de la cholostase.

En effet, deux conceptions sont possibles :

- Soit une inflammation primitive des espaces portes qui entraîne une gêne mécanique, à l'écoulement biliaire, puis une destruction des canaux interlobulaires, responsable de la stase.
- Soit un trouble primitif de l'écoulement biliaire avec péricholangiolite secondaire qui contribue, avec la non fonction des canaux biliaires à leur étouffement.

Ainsi, Popper, à la lumière des données du microscope

électronique, admet que la péricholangiolite n'est qu'un phénomène secondaire à la suffusion de bile. Pour cet auteur, le fait primitif de la cholostase intrahépatique est une lésion dégénérative des canaux biliaires, une cholangiolose avec perméabilité exagérée. Il a montré, à la suite d'étude de lésions expérimentales obtenues avec l'alphanaphtyl isothiocyanate qu'il existait d'abord un œdème inflammatoire des canaux biliaires avec perméabilité exagérée et régurgitation biliaire.

En fait, il est actuellement impossible d'adopter une de ces deux hypothèses ; un fait certain est qu'il se produit ensuite une stase biliaire puis il semble que le foie se comporte comme une agénésie progressive des voies biliaires intrahépatiques et par conséquent évolue vers la cirrhose.

En effet, au niveau des espaces portes, la prolifération mésenchymateuse aboutit peu à peu à la fibrose. Cette fibrose a point de départ porte, s'étend peu à peu dans le parenchyme en le divisant en lobules irréguliers, entraîne un étouffement et une dégénérescence des cellules et aboutit à la cirrhose avec hypertension portale. En même temps, il y a formation de néocanalicules biliaires.

ETIOPATHOGENIE

L'étude anatomique du syndrome de cholangiolite avec péri-cholangiolite nous a montré qu'il s'agissait d'une affection acquise puisque les ponctions-biopsies hépatiques permettent de constater la disparition des canaux interlobulaires ; caractère histologique qui constitue le critère essentiel de cette affection.

On pourrait discuter comme le fait Repessé dans son observation de cholostase intrahépatique à début néonatal, la possibilité d'une affection acquise surajoutée à une atrésie partielle des voies biliaires. Si cette association paraît possible, en particulier chez l'enfant et dans certains cas, ceci ne reste qu'une hypothèse.

Quoiqu'il en soit, comme nous l'avons discuté, l'atrésie partielle des voies biliaires ne peut être seule en cause dans les observations étudiées et il faut admettre un facteur acquis.

Les auteurs qui ont étudié la cholangiolite avec péri-cholangiolite, ont émis de nombreuses hypothèses quant à la nature de ce facteur acquis.

1) Pour certains, il s'agirait d'un processus involutif.

- Albot G (1961), en particulier, évoque comme pour la fibroangioadenomatose portale, une lésion congénitale ou acquise des gaines glissonniennes en raison de certains arguments = involution fibreuse des canaux biliaires sous-jacents, lésions diffuses des gaines glissonniennes avec infiltration mononucléée, dilatation angiomateuse des veines et lymphatiques portaux.

Tygstrup et Winckler, dans la discussion de l'Obs 4 que vous avons rapportée, émettent l'hypothèse d'une atrophie des voies biliaires par non usage lorsque l'absence de bile se prolonge suffisamment longtemps.

- Pour Popper, nous l'avons vu, le fait initial serait une lésion dégénérative des canaux biliaires et cet auteur pense à l'intervention d'un processus immunologique = hypothèse qui est basée sur l'existence de macroglobulines 19 S et de gammaglobulines 7 S dans les cellules lymphoïdes périductales et aussi sur la découverte sérologique d'anticorps circulants pour les ductules et d'anticorps antinucléaires.

Cette réaction immunologique pourrait, d'après Popper, être déclenchée dans différentes infections = réactions

médicamenteuses, hépatite virale, cholangite bactérienne sans qu'il y ait d'agent étiologique particulier.

2) — En fait, pour la majorité des auteurs, il s'agirait d'un processus inflammatoire.

— Les auteurs lyonnais : Martin, Mallet Guy, Féroldi, Eicholz (1951-54) qui ont été les premiers à avoir bien étudié le problème des scléroses portales inflammatoires, qu'ils ont appelées « portites interstitielles chroniques » avaient émis l'hypothèse d'une inflammation ascendante par les voies biliaires.

— Auparavant, en 1949, Mac Mahon et Thannhauser avaient décrit leur syndrome sans apporter de précision étiologique.

— Depuis, la majorité des auteurs, admet l'origine inflammatoire du syndrome de Mac Mahon et Thannhauser.

A l'origine de cette atteinte inflammatoire, c'est surtout le rôle de l'hépatite virale épidémique qui a été discuté car il ne semble pas qu'interviennent des affections digestives antérieures comme dans la maladie de Rossle.

Il semble aussi que cette hypothèse du rôle de l'hépatite virale soit la seule qu'on puisse valablement aborder et discuter.

a) — Le rôle de l'hépatite virale épidémique est défendu par Eppinger, Cattán, Watson et Hoffbauer ; ces deux derniers auteurs ont rapporté à l'appui de cette hypothèse, 2 cas de cholangiolite avec péricholangiolite observés dans des circonstances épidémiologiques particulières (un cas d'hépatite virale du type hépatocellulaire dans l'entourage).

Ce rôle est également admis par de nombreux autres auteurs = Blatrix, Lancet, Paris, Clay, etc... sans qu'ils puissent apporter d'argument décisif.

Il nous semble que l'étiologie virale puisse être fortement discutée dans deux des quatre observations rapportées.

① dans l'Obs. 3 de Joseph, on trouve des arguments épidémiologiques et familiaux = hépatite virale épidémique dans la région d'Algérie où vivait l'enfant ; sœur aînée décédée à 3 ans d'un ictère à rechute.

② dans notre observation, les circonstances épidémiologiques sont encore plus nettement convaincantes puisqu'un frère a présenté deux poussées d'ictère de type rétionnel ayant guéri spontanément.

Si l'étiologie virale paraît possible dans ces deux observations,

il faut expliquer le mode de transmission à deux enfants d'une même fratrie et à plusieurs années d'intervalle.

Les deux virus actuellement connus de l'hépatite virale, sont les virus A et B.

- On sait que le virus A peut être à l'origine d'hépatite congénitale (Chaptal, Jean et collab.) mais ce fait est rare car la phase de viremie chez la mère est de courte durée par suite de l'apparition d'anticorps spécifiques protégeant le fœtus. Le virus A ne paraît donc pas pouvoir être en cause.

- Le virus B, au contraire, n'entraîne pas la formation d'anticorps spécifiques et peut persister plusieurs années dans le sang ; ceci a été démontré notamment par les expériences d'inoculation de sérum de J. Stockes.

Un sujet, ayant présenté une hépatite ictérique ou anictérique, à virus B, peut ainsi rester un porteur sain pendant de nombreuses années.

Plusieurs cas d'hépatite familiale ont été ainsi rapportés.

- Moncrieff A. = un cas de transmission 7 ans après l'hépatite d'inoculation.

- Béard A. = un cas de transmission 22 ans après.

La transmission ne paraît d'ailleurs pas obligatoire = cas de Stockes d'un enfant normal entre deux autres atteints d'hépatite. Par ailleurs, la symptomatologie de ces hépatites familiales est en général précoce, mais peut se faire plus tard jusqu'au 5ème mois (Laplane et collab.)

- b) — Mais nous avons vu que le syndrome anatomo clinique de cholangiolite avec péricholangiolite, ne correspondait pas aux hépatites cholestatiques et cirrhoses post-hépatitiques classiques. C'est pourquoi certains auteurs comme Albot suggèrent l'intervention d'un virus autre que les virus A et B. Dubin, en particulier, admet qu'intervient un virus différent de ceux connus, lequel donnerait des lésions modérées hépato biliaires (lésions ne portant que sur la production et la propulsion de la bile).

- c) — L'intervention d'une hépatite virale, due, peut être à un virus inconnu, à l'origine de la cholangiolite avec péricholangiolite, paraît donc possible mais n'a pas encore pu être démontrée. Cependant, des perspectives nouvelles semblent ouvertes actuellement avec les travaux de Rightsel et Boggs = en effet, récemment ces deux auteurs ont isolé le virus de l'hépatite épidémique à partir du sérum de malades sur cellules de moëlle osseuse humaine ; d'autre part l'inoculation du virus

a permis de reproduire la maladie et d'étudier l'apparition des anticorps.

Au terme de cette étude, nous constatons donc que l'étiologie de la cholangiolite avec péricholangiolite, reste totalement inconnue en l'absence d'argument démonstratif en faveur d'une des précédentes hypothèses. L'hypothèse d'une hépatite virale est la seule qui semble pouvoir se discuter en raison d'arguments précis, mais celle-ci n'a pas encore pu être démontrée de façon certaine ; en outre il faudrait admettre l'intervention d'une forme particulière d'hépatite virale.

TRAITEMENT

Si l'évolution du syndrome de Mac-Mahon et Thannhauser par cholangiolite avec péricholangiolite est lente et chronique, elle n'en reste pas moins inexorable. L'échec des différentes thérapeutiques préconisées vient confirmer ce fait :

- les régimes alimentaires, notamment le régime sans graisse sont sans action,
- les tentatives chirurgicales ne peuvent évidemment n'être que palliatives.
- Ainsi, les dérivations biliaires externes peuvent amener une sédation passagère ; dans l'Obs. 2, l'enfant est très amélioré un mois après la mise en place d'un drain vésiculaire, avec disparition presque complète de l'ictère, diminution du volume hépatique, baisse de la bilirubinémie, mais l'ictère reprendra un mois après.
- La splenectomie, préconisée par certains auteurs (Léger) dans les formes évoluées avec splénomégalie et hypertension portale, entraînerait des rémissions du prurit et de l'ictère.
- des thérapeutiques symptomatiques ont été également proposées notamment la cholestyramine (S. Sherlock) qui aurait une bonne action sur le prurit.

En fait, la médication la plus efficace et la seule ayant un réel intérêt, reste la corticothérapie : celle-ci soulage le prurit et a une action certaine sur l'évolution de l'ictère = ainsi dans 2 des observations étudiées (Obs. 1 et 3) les corticoïdes associés aux tubages duodénaux ont une action nettement favorable sur l'ictère et l'état général.

Il semble donc que la corticothérapie, sans pouvoir enrayer l'évolution, puisse au moins la ralentir.

CONCLUSIONS

1. Est présentée dans ce travail une observation de cholostase intrahépatique ayant les caractères cliniques, biologiques et histopathologiques suivants :
 - a) tableau symptomatique d'ictère rétionnel à poussées successives, puis à évolution chronique ayant débuté à l'âge de 15 mois et durant actuellement à l'âge de 5 ans 1/2.
 - b) absence de grave altération des fonctions hépatiques.
 - c) absence de lésions des voies biliaires extra hépatiques vérifiées par 2 interventions chirurgicales.
 - d) lésions histopathologiques particulières comportant à la première biopsie, une « péricholangiolite » fibreuse et inflammatoire dans les espaces portes, et, à la deuxième biopsie, un effacement complet des canaux interlobulaires.
2. Nous rapportons la description de 3 autres observations similaires de la littérature concernant aussi des enfants et tentons d'intégrer ces quatre cas dans un cadre anatomoclinique connu. Nous démontrons que cette singulière affection doit être distinguée de l'agenesie complète des voies biliaires intra-hépatiques, de la maladie de Hanot et de la maladie de Hanot-Rossle (cholangite diffuse ou cholangite ascendante). Nous considérons qu'il s'agit d'une cholangiolite avec péricholangiolite, forme infantile et sans xanthomatose de la maladie de Mac-Mahon et Thannhauser.
3. Après présentation des discussions physiopathologiques et des hypothèses étiologiques, nous précisons le pronostic très péjoratif de l'affection en notant l'action incomplète et transitoire de la corticothérapie.

Vu, LE DOYEN :

Jean-François CIER.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE :

M. JEUNE.

VU et permis d'imprimer :

Lyon, le 1^{er} Juin 1964.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ :

P. LOUIS.

BIBLIOGRAPHIE

- AHRENS E.H., HARRIS R.C. and MAC MAHON H.E. — Atresia of the intra hepatic bile ducts, *Pediatrics*, 1951, 8, 628.
- ALAGILLE D., COCHARD A.M., LE TAN VINH. — Absence congénitale des voies biliaires intra-hépatiques. *Rev. Med. Chir. Mal. Foie* 1962, 37, 57.
- ALBOT G. et POILLEUX F. — Le Foie et la veine porte, 1954, Masson et Cie.
- ALBOT G. et POILLEUX F., Les formes cirrhogènes des hépatites virales. Les ictères. *Act. Hépat. Gastr. Enter. de l'Hôtel-Dieu*, 1962, Masson et Cie.
- ALBOT G., NEZELOF C., SCLUMBERGER C.S., LUNEL J. — La cholestase intra hépatique chronique. *Journée des gastro-entérologues français. Arch. Mal. App. Dig.* 1957, 46, 177.
- ALBOT G., KAPANDJI M., LUNEL J. — Les différentes formes de la cholestase intra-hépatique chronique. *Sem. des Hop.*, Paris, 1961, 71, 8, 98, 3525.
- ALBOT G. et KAPANDJI M. — La cholangite obstructive au cours des cholangites diffuses non oblitérantes ou maladie de Hanot-Rossle. Les Ictères. *Act. Hepat. Gastr. Ent. de l'Hôtel-Dieu*, 1962, Masson et Cie.
- ALBOT G. et JEZEQUEL A.M. — Ultrastructure du foie et pathogénie de l'ictère au cours des hépatites virales. Les Ictères. *Act. Hep. Gastr. Ent. de l'Hôtel-Dieu* 1962, 137, Masson et Cie.
- ALBOT G. et LUNEL J. — Les Cirrhoses biliaires primitives. *Rev. Praticien* 1954, 14, 12, 1563.
- ATERMAN K. — Neonatal hepatitis and its relation to viral hepatitis of mother. A review of the problem. *Amer. J. Dis. Children* 1963, 105, 395.
- ELANCHER G. — Notions actuellement admises sur l'épidémiologie des hépatites à virus A et B. *Rev. Int. Hepat.*, 1962, 12, 3, 297.
- BLATRIX C., LANCRET P., GERMAIN A. — La cholestase intrahépatique de l'adulte. A propos d'un cas de syndrome de Mac-Mahon et Thannhauser. *Presse Médicale*, 1961, 71, 230.
- BODIAN M., NEWS G.H. — Hepatite néonatale. *Arch. Fr. Ped.* 1953, 10, 169.
- CAROLI J. — Les Ictères par rétention. Paris, 1953, Masson et Cie.
- CAROLI J., PARAF A., ETEVE J., RIVOLA A. et BARATGIN P. — La cholestase intra-hépatique aiguë et subaiguë. — *Journée des gastroentérologues français. Arch. Mal. App. Dig.*, 1957, 46, 229.

- CAROLI J., PARAF A. et ETEVE J. — Etude histologique de la rétention biliaire. — Sem. Hoptx. Paris, 1950, 26, 743.
- CATTAN R. — La cirrhose xanthomateuse et ses parents morbides. Presse Médicale, 1952, 60, 1319.
- CATTAN R., FRUMUSAN P. et VIVIER J. — La cirrhose xanthomateuse. Bull. et Mem. Soc. Hop. Paris, 1956, 66, 1013.
- CHABROL E. — Les cirrhoses biliaires xanthomateuses ont-elles des liens avec les hépatites à virus? Rev. Praticien, 1954, 4, 1089.
- CHAPTAL J., JEAN R., Mme DOSSA A. — Les ictères par hépatite infectieuse du nouveau-né et du nourrisson. 17ème Congrès de l'Association des Pédiatres de Langue Française — Montpellier, 1959.
- CHAPTAL J., JEAN R. et BONNET H. — L'ictère du type obstructif du nouveau né et du jeune nourrisson. Pédiatrie 1959, 14, 2, 143.
- CHAPTAL J., JEAN R., PAGES P. — Les hépatites ictérogènes du nouveau né et du nourrisson. Pédiatrie, 1959, 8, 821.
- COUINAUD G. — Le foie. Etudes anatomiques et chirurgicales. Masson, 1957.
- DAHL IVERSEN E. et GORMSEN H. — Deux cas d'atresie partielle des canaux intra hépatiques. Acta Chir. Scand, 1944, 89, 333.
- DELAITRE, PERTUS, VARLET et PERRIN. — Atresie complète des voies biliaires réopérée tardivement (anastomose bilio-digestive à 10 mois). Arch. Fr. Ped., 1960, 17, 5, 674.
- DEMEULEHAERE L. — Les cirrhoses cholostatiques expérimentales. Rev. Int. Hepat., 1952, 2, 2.
- FALIGANT B. et GEFFROY A. — A propos d'un cas d'ictère par rétention due à une malformation des voies biliaires chez un nourrisson de 6 mois. Maroc Médical, 1961, 40, 438, 1164.
- FERRON C. de. — Principales causes de cirrhose infantile. Med. Infant., 1961, 68, 3, 7.
- FERRON C. de. — Les cirrhoses au cours des malformations des voies biliaires. Med. Infant., 1961, 68, 3, 19.
- FERRON A. et C. de. — Les cirrhoses du foie chez l'enfant et la chirurgie de l'hypertension portale. Presse Med. 72, 12, 671.
- FROELICH A.L. et HENDRYCKY A. — Le mécanisme de l'altération du métabolisme des lipides de la cholostase. Arch. Mal. App. Dig. 1958, 965.
- GISSELBRECHT H., GILLE P., PONSOT Cl. et PAGEAUT G. — Ictère obstructif avec absence des canaux biliaires intra-hépatiques et de la voie biliaire principale extra-hépatique. Hepatectomie gauche. Journal Méd. Lyon, 1962, 43, 10, 774.
- GOINARD P. et PELISSIER G. — Les ictères par cholangite chronique intra et extra-hépatique. Les Ictères, Act. Hepat. Gastr. Ent. de l'Hôtel-Dieu, 1962, 322.
- HERBERT F.K. — A case of juvenile xanthomatosis. Arch. Dis. Child., 1943, 18, 41.

- JICHLINSKI D. — Primary liver cirrhosis and pericholangiolytic cirrhosis. *Rev. Med. Suisse. Rom.*, 1961, 81, 102.
- JOSEPH R., NEZELOF Ch., RIBIERRE M., JOB J.C. — Ictère cholestatique chronique par cholangiolite et périocholangiolite (syndrome de Mac Mahon) chez un enfant de 18 mois. *Ann. de Ped.* 1959, 35, 2123.
- JUSTIN-BESANÇON L., LAMOTTE M. — Hépatite cholestatique sclérogène. — *Sem. Hoptx Paris*, 1960, 36, 12, 729.
- KRAIMER L. — Malformation des canaux biliaires intra-hépatiques associée à une hypertension portale. *Gastroentérol.* 1957, 33, 265.
- LAPLANE R., GRAVELEAU D., LODS C. et NOVH I. — Les hépatites néonatales familiales. — *Pédiatrie* 1964, 2, 217.
- LARBRE F. — L'agenésie des canaux biliaires intra-hépatiques. *Pédiatrie* 1959, 14, 207.
- LAUMONIER R. et LAQUERRIERE R. — Données anatomopathologiques sur les ictères cholestatiques. Les ictères. *Act. Hep. Gastr. Ent. de l'Hôtel-Dieu* 1962. Masson et Cie.
- LAURENCE G. — Faut-il opérer les ictères congénitaux malformatifs. *Rev. Prat.* 1960, 10, 24, 2623.
- LEGER L., PREMONT M., NEVEUX J.Y. et LEMAIGRE G. — La place de la splénectomie dans la cholestase intra-hépatique chronique. *J. Chirurg.* 1963, 86, 427.
- LEGER L., BOQUIEM Y., KESNEIS J.P. et Coll. — Dysgénésies congénitales complexes des voies biliaires intra-hépatiques au cours des cirrhoses juvéniles avec hypertension portale. *Presse Méd.* 1958, 66, 50, 1147.
- LELONG M., LE TAN VINH, ALAGILLE D. — Les cirrhoses cholestatiques de l'enfant. *Bull. et Mem. Soc. Med. Hop. Paris*, 1957, 20, 621.
- LELONG M., ALAGILLE D., LE TAN VINH. — Les ictères de type obstructif du premier âge. Rapport, au 17ème Congrès des Pédiatres de Langue Française. Montpellier, 12-14 Oct. 1959. *Rev. Int. Hep.* 1960, 10, 319.
- LELONG M., ALAGILLE D., LE TAN VINH et WOLF A. — La cholestase intra hépatique chronique du nourrisson et du jeune enfant. *Ann. de Ped.*, 1960, 36, 2271.
- LEONARD P. — Remarques sur un cas d'ictère par périocholangiolite. *Acta G. Ent. Belg.*, 1958, 292.
- LE TAN VINH, ALAGILLE D., WOLF A., REY J. et LELONG M. — Agenesis des voies biliaires intra-hépatiques, avec voies biliaires extra hépatiques normales. Etude anatomique. *Arch. Fr. Ped.*, 1961, 18, 358.
- MAC MAHON H.E. et THANNHAUSER S.J. — Cirrhose biliaire xanthomateuse (syndrome clinique). *Ann. Inter. Med.*, 1949, 30, 121.
- MAC MAHON H.E. et THANNHAUSER S.J. — Malformation congénitale des canaux biliaires interlobulaires avec xanthomatose cutanée extensive. Cirrhose biliaire congénitale acholangique. *Gastro-enter.*, 1952, 21, 488.

- MINCOU Iulian. — Contribution à l'étude clinique, biologique et structurale des différentes formes d'hépatite chronique post-virale. *Rev. Int. Hepat.*, 1962, 12, 513.
- MONNET P. et St PIERRE A. — Les cirrhoses du nourrisson et de l'enfant. *Pédiatrie*, 1959, 14, 3, 227.
- MOYSON F., GILLET P. et RICHARD J. — Agénésie des canaux biliaires intra-hépatiques. *Hev. Ped. Acta.*, 1953, 8, 281.
- OLIVIER PASCUAL E. — Infantile and juvenile cirrhosis viral and hereditary cirrhotic hepatitis. *J. Med. Bordeaux*, 1961, 138, 604.
- PARIS J., CLAY A., SALEMBIER Y. et JAILLARD J. — A propos de deux observations de maladie de Hanot et Mac Mahon. *Arch. Mal. App. Dig.* 1964, 1, 154.
- PETITE J.P. — Les virus de l'hépatite épidémique. *Presse Méd.*, 1963, 71, 67.
- POPPER H., RUBIN et SCHAFFNER. — Problème de la cirrhose biliaire primitive (*Amer. Journ. of Med.*) 1962, 33, 6, 807.
- POPPER H. et SZANTO. — Cholostase intra-hépatique (cholangiolite). *Gastro enter.*, 1956, 31, 683.
- PROCHIANZ A. — Les ictères par rétention de la période néonatale et du nourrisson. *Ann. Chir. Infant.*, 1962, 3, 159.
- TAUBER G. — Ictères prolongés du nourrisson. *Sem. Hop. Paris/Arch. Anat. Path.*, 1959, 7, 3.
- REPESSE G. — Cholostase intra-hépatique à début monatal. Evolution pendant 12 ans vers une cirrhose nodulaire avec hyperplasie géante. Discussion étiologique. *Rev. Med. Chir. Mal. Foie*, Octobre 1962, 37, 5, 197.
- RICKETTS E. et WISSLER W.R. — Cholangiolitic biliary cirrhosis (primary biliary cirrhosis). *Ann. Inter. Med.*, 1952, 36, 1241.
- ROSENTHAL I.M., SPELLBERG M.A., MAGGREW E.A., ROZENFELD I.H. — Absence des canaux biliaires interlobulaires. Un cas d'agénésie probable des voies biliaires intra-hépatiques associées à une hypercholestérolémie sévère. *Am. M.A.J. Dis. Child.*, 1961, 10, 228.
- ROUILLER Ch. — L'ultrastructure du foie et ses relations possibles avec la pathogénie des ictères. *Les Ictères. Act. Hep. Gastr. Enter. de l'Hôtel-Dieu*, 1962, 125, Masson et Cie.
- SACREZ R., FRUHLING L. et ROHNER A. — Ictère intermittent, agénésie des voies biliaires intra-hépatiques. *Arch. Fr. Pédiatrie* 1946, 3, 78.
- SACREZ R., FRUHLING L., BILLUART J., LEVY J.M. et VILLARD D. — L'agénésie des voies biliaires intra-hépatiques. Etude de 9 observations personnelles. *Pédiatrie*, 1962, 17, 25.
- SACREZ R., FRUHLING L., VOGEL R. — Les malformations des voies biliaires extra-hépatiques. — *Pédiatrie*, 1956, 2, 303.
- SHERLOCK S. — Primary biliary cirrhosis (chronic intrahepatic obstructive jaundice) *Gastroenterology* 1959, 37, 574.

- SHERLOCK S. — La distinction entre la cholastase intra et extra hépatique. Rev. Int. Hepat., 1962, 12, 887.
- STRANSKY E., LARA R.T. — On neonatal hepatitis and its sequelæ. Simultaneously a report of a case of congenital atresia of the bile ducts combined with infectious hepatitis, with giant cell formation. — Annales Pædiatrici 1960, 195, 3, 145.
- THOMAS P. — Cirrhoses cholostatiques (10 observations). Thèse Lyon 1959.
- TYGSTRUP N. — Ictère cholestatique intra-hépatique congénital chez une fille de 8 ans. 21^e Congrès Mondial de gastroentérologie, Munich 1962, 3. « Problèmes actuels des affections du foie » 1963, 231.
- VARAY A. et MASSON M. — Etude biologique et conséquences physiopathologiques de la cholostase intra-hépatique. Arch. Mal. App. Dig. 1957, 46, 275.
- WATSON C.S. et HOFFBAUER E.N. — Le problème des hépatites prolongées avec étude particulière du type cholangiolitique et le développement de la cirrhose cholangiolitique. Ann. Int. Med. 1946, 25, 195.
- WOLF A. — La cholostase intra-hépatique chronique chez l'enfant. Thèse Paris, 1959, 69 pages dact.

